

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**KANSER HASTALARI VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE**  
**NAKLİ ALICILARINDA FEBRİL NÖTROPENİ TANI VE**  
**TEDAVİ PROTOKOLÜNE UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**  
**VE ARTIRILMASI**

**Arş. Gör. Dr. Zahit TAŞ' ın**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2021**



**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**KANSER HASTALARI VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ**  
**ALICILARINDA FEBRİL NÖTROPENİ TANI VE TEDAVİ**  
**PROTOKOLÜNE UYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ARTIRILMASI**  
**Arş. Gör. Dr. Zahit TAŞ' ın**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Gökhan METAN**

**ANKARA**  
**2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Serhat Ünal, Prof. Dr. Murat Akova, Prof. Dr. Ömrüm Uzun, Prof. Dr. Pınar Zarakolu, Prof. Dr. Gökhan Metan, Doç. Dr. Şehnaz Özyavuz Alp, Doç. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya, Uzm. Dr. Meliha Çağla Sönmezer, Uzm. Dr. Gülçin Telli Dizman'a teşekkür ederim.

Tezimin ve asistanlığımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Gökhan Metan'a ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım hocalarıma, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım bana her konuda destek olan sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte ekip çalışması çerçevesinde uyumlu bir çalışma ortamı paylaştığımız klinik hemşire, sekreter ve diğer sağlık personellerine teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem ve eşime sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Taş, Z. Kanser Hastaları ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Febril Nötropeni Tanı Ve Tedavi Protokolüne Uyumun Değerlendirilmesi Ve Artırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2021**

Enfeksiyon Hastalıkları, Onkoloji ve Hematoloji bölümlerinin iş birliği ile hazırlanan Febril nötropeni (FEN) yönetimine kurumsal yaklaşım, 2017 yılında yazılı bir kılavuz haline getirilmiştir. Bu çalışmanın amacı; Hematolojik malignitesi olanlarda, solid tümör hastalarında ve hematopoetik kök hücre nakli (KHN) yapılan hastalarda var olan kurumsal yaklaşıma uyumun ve FEN yönetimi için yerel rehber uyumun araştırılması ve rehberin yazılı hale getirilmesinin rehber uyum üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Enfeksiyon Kontrol Komitesi Antimikrobiyal Yönetişim alt grubu tarafından Nisan 2016 ve Ocak 2019 tarihleri arasında kaydı tutulan 227 hastada, antimikrobiyal profilaksi, tarama ve tanı testleri ve empirik antibakteriyel tedavi açısından uyum değerlendirildi. Hastalardan 91'i (%40,1) kurumsal FEN rehberi yayımlanmadan önce (birinci dönem), 136 (%59,9) hasta ise rehber yayımlandıktan sonra (ikinci dönem) FEN geçirmişti. Hastaların 175'inde (%77,1) hematolojik malignite, 49'unda (%21,6) ise solid organ malignitesi mevcuttu. Hastaların 26'sına allojenik KHN, 40 hastaya otolog KHN yapılmıştı. Yaş, cinsiyet, malignite tipi, KHN sıklığı gibi demografik karakteristikler açısından iki dönem karşılaştırıldığında fark olmadığı görüldü. Antibakteriyel profilaksidede tam uyum (endikasyon, doz, süre) oranı %38,3; antifungal profilaksiye tam uyum (endikasyon, ilaç türü, doz ve süre) oranı ise %14,1 idi. İki dönem karşılaştırıldığında antibakteriyel ve antifungal profilaksi uyum oranları arasında farklılık bulunmadı. Değerlendirilen hastaların 84'ünde yerel rehber göre galaktomannan (GM) antijen testi tarama endikasyonu vardı. İki dönem arasında GM antijen testi ile tarama yapılmasına uyum açısından farklılık yoktu (birinci dönem %80'e karşı ikinci dönem %75,5),  $p=0,63$ ). Kan kültürü alma tekniklerine uyum oranı birinci dönem %2,2 iken, ikinci dönemde %25,0 olarak görüldü ( $p<0,001$ ). Hastaların 190'ında (%83,7) başlangıç empirik antibiyotik tedavisi rehber önerilerine uygundu. Uyum oranı

birinci dönemde %79,1 iken, ikinci dönemde %86,8 idi. ( $p=0,13$ ). Bakteriyemik hastalarda uygun spektruma sahip empirik antibakteriyel tedavi oranı birinci dönemde %58,3 iken ikinci dönemde bu oran %88,1'di ( $p=0,006$ ). Antibakteriyel tedavide eskalasyon gereksinimi ikinci dönemde anlamlı derece daha düşüktü (birinci dönemde %49,5'e karşı ikinci dönemde %35,3,  $p=0,03$ ). Birinci dönemde eskalasyon ortanca 3 (minimum:1- maksimum: 9) günde yapılıırken, ikinci dönemde ortanca 4 (min:1, mak:13) günde eskalasyon yapılmıştı ( $p=0,03$ ). Hastaların 111'inde (%48,9) ilk tercih empirik antibakteriyel tedavi ile ateş yanıtı alındığı görüldü. Bu oran birinci dönemde %35,2'yken ikinci dönemde %58,1 idi ( $p=0,001$ ). Otuz günlük kaba mortalite hızı %16,7 saptandı ve iki dönem arasında fark görülmedi ( $p=0,78$ ). Bu çalışma, rehber yayımlandıktan sonra antibakteriyel tedavinin etkinliğinde artış olduğunu göstermiştir. Uygun spektrumda antibakteriyel tedavideki artış, ilk tercih empirik antibakteriyel tedaviyle daha yüksek ateş yanıtı oranı ile sonuçlanmış ve eskalasyon sıklığı azalmıştır. Yazılı bir rehberin yayımlanması, Enfeksiyon Hastalıkları hekimleri tarafından yönlendirilen empirik antibakteriyel tedavi kalitesini iyileştirmiştir. Buna rağmen, kan kültürleri, antimikrobiyal profilaksi ve GM antijeninin tarama testi olarak kullanılması gibi alanlarda iyileştirmeler gerekmektedir. Prospektif müdahale çalışmaları bu alanları geliştirmek için büyük potansiyele sahiptir ancak bu çalışmalar yoğun iş yükü ve zaman gerektirir. Ayrıca, klinik çalışmalarla elde edilen iyileştirmelerin sürdürülebilirliği özellikle sürecin kolay bir yolla günlük uygulamaya adapte edilemediği durumlarda düşük olabilir. Kurumsal rehberlere uyumu artırmak için hastane bilgi sistemine entegre klinik karar destek sistemlerinin kullanılması hem düzenli geri bildirim sağlanması hem de gerekli bilgilere erişimin kolaylaştırılması açısından etkili bir çözüm olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, Febril nötropeni, Febril nötropeni rehberleri, kök hücre nakli

## ABSTRACT

**Tas, Z. Evaluation And Improvement of Compliance With The Diagnosis And Treatment Protocol Of Febrile Neutropenia In Cancer Patients And Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Hacettepe University Faculty Of Medicine, Infectious Diseases And Clinical Microbiology Specialization Thesis. Ankara, 2021.**

The institutional approach for the management of febrile neutropenia (FN) which was prepared in collaboration of Infectious Diseases, Oncology, and Hematology Departments was released as a written guideline in 2017. The aim of this study was to investigate the compliance with the institutional approach and influence of a written guideline on the compliance of local protocol for the management of FN in patients with hematological malignancy, solid tumor, and recipients of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). A total of 227 patients with FN whose records were provided by the Infection Control Committee Antimicrobial Stewardship Subcommittee were investigated in terms of compliance with antimicrobial prophylaxis, screening, and diagnostic tests, and empirical antibacterial treatment between April 2016 and January 2019. FN was detected in 91 (40,1%) patients before the release of FN guideline (period 1) and FN was detected in 136 (59,9%) patients after the release of local FN guideline (period 2). One hundred seventy-five patients had hematological malignancy and 49 had a solid tumor. Twenty-six patients had received allogeneic HSCT and 40 had received autologous HSCT. The demographic characteristics of the patients with FN such as age, gender, type of malignancy, and receipt of HSCT were similar when two periods were compared. The full compliance (indication, dosage, and duration) rate of antibacterial prophylaxis was 38,3% and the full compliance rate of antifungal prophylaxis (indication, type of the drug, dosage, and duration) was 14,1%. There was no difference in the compliance rates of antibacterial and antifungal prophylaxis when two periods were compared. There were 84 patients in whom galactomannan (GM) antigen screening was recommended by the local guideline. The rate of compliance with GM antigen screening was similar in two periods (Period 1 80% vs

period 2, 75,5%,  $p=0,63$ ). The compliance for the methodology of blood culture obtainment was 2,2% in Period 1 and 25% in Period 2 ( $p<0,001$ ). The empirical antibacterial treatment was concordant with guideline recommendations in 190 (83,7%) patients. The rate of compliance was 79,1% in Period 1 and 86,8% in Period 2 ( $p=0,13$ ). The spectrum of the empirical antibacterial treatment was adequate in 58,3% of the patients with bacteremia in Period 1 while this rate was 88,1% in Period 2 ( $p=0,006$ ). The need for escalation of antibacterial treatment was significantly lower in Period 2 (Period 1, 49,5% vs Period 2, 35,3%,  $p=0,03$ ). The escalation was performed at median 3 (minimum 3- maximum 9) days in Period 1 while escalation was performed at median 4 (minimum 1- maximum 13) days in Period 2 ( $p=0,03$ ). Fever response was obtained by the first-line empirical antibacterial treatment in 111 (48,9%) patients. This rate was 35,2% in Period 1 and 58,1% in Period 2 ( $p=0,001$ ). The rate of 30-day mortality was 16,7% and there was no difference between two periods ( $p=0,78$ ). This study showed that after the release of written guidelines, the efficacy of antibacterial treatment was increased. The increase in adequate spectrum of antibacterial treatment resulted with higher rate of fever response with the first-line empirical antibacterial treatment and the rate of escalation was decreased. The release of a written guideline improved the quality of empirical antibacterial treatment which was driven by the infectious diseases physicians, however, areas such as antimicrobial prophylaxis and use of GM antigen as a screening test as well as blood cultures still require certain improvement. Prospective interventional studies have a great potential to improve these areas, but these studies require time with high workload. Moreover, the sustainability of improvements achieved by clinical studies can be low particularly if the process can not be adapted to daily practice by an easy pathway. The use of clinical decision support systems integrated into the hospital information system to increase compliance with institutional guidelines can be an effective solution in terms of both providing regular feedback and facilitating access to necessary information.

**Keywords:** Cancer, Febrile neutropenia, Febrile neutropenia guidelines, Stem cell transplant



## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>xiv</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Febril nötropeni tanımı.....	2
2.2. Febril nötropeni hastalarında enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi .....	2
2.3. Febril nötropeni hastalarında ateş etiyojisi ve sınıflandırılması.....	5
2.4. Febril nötropenik hastalarda görülen enfeksiyonların sınıflandırılması ve enfeksiyon etkenleri .....	6
2.5. Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesi ve tanı yöntemleri .....	8
2.6. Febril nötropenik hastalarda tedavi .....	9
2.7 Febril nötropeni gelişebilecek hastalarda antimikrobiyal profilaksi .....	12
2.7.1 Antibakteriyel profilaksi: .....	12
2.7.2 Antifungal profilaksi: .....	12
2.7.3 Antiviral profilaksi: .....	13
2.8 Febril nötropeni hastalarında antimikrobiyal yönetim programlarının kullanımı .....	13
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b> .....	<b>16</b>
3.1. Bireyler.....	16
3.2. Çalışma Protokolü.....	16
3.2.1 Nötropeni süresinin hesaplanması.....	17
3.2.2.Antibakteriyel profilaksidede uygunluk değerlendirilmesi .....	17
3.2.3. Antifungal profilaksidede uygunluk, süre ve başarı değerlendirilmesi: ...	18
3.2.4 Antiviral profilaksi için serolojik değerlendirme gereksinimi ve profilaksi.....	19
3.2.5 Kan kültürü uygunluğu.....	19
3.2.6. Galaktomannan (GM) antijeninin tarama testi olarak kullanılması ...	19
3.2.7. Clostridioides difficile PCR .....	19

3.2.8 Sitomegalovirüs (CMV) PCR .....	20
3.2.9. Empirik antibakteriyel tedavi .....	20
3.2.10. Görüntüleme yöntemleri.....	20
3.2.11 Diğer tanımlar .....	20
3.2.12 Antibiyotik tüketim oranların belirlenmesi: .....	22
3.3. İstatiksel Analizler .....	22
3.4. Araştırmanın Etik Yönü .....	23
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
4.1. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri.....	24
4.2. Hastalarda antimikrobiyal profilaksi kullanım özellikleri ve uygunlukları .....	27
4.2.1 Antibakteriyel profilaksisi.....	27
4.2.2. Antifungal profilaksi .....	29
4.2.3 Antiviral profilaksi .....	33
4.3. Hastalarda Laboratuvar Tarama ve Tanı Testlerinin kullanımı .....	34
4.3.1 Kan kültürü.....	34
4.3.2. Galaktomannan antijeni.....	35
4.3.3. Sitomegalovirüs Polimeraz Zincir Reaksiyonu (CMV-PCR) .....	36
4.3.4 Clostridiodes difficile PCR .....	36
4.3.5 Karbapeneme dirençli <i>Enterobacterales</i> (KRE) taraması.....	36
4.4. Hastalarda Görüntüleme ve Tanı Yöntemlerinin Kullanımı .....	38
4.4.1. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) .....	38
4.4.2. Paranasal BT .....	39
4.4.3. Diğer görüntülemeler .....	40
4.4.3.1 Abdominal Ultrasonografi .....	40
4.4.3.2 Yüzeysel cilt USG .....	41
4.4.3.3 Ekokardiyografi (EKO) .....	42
4.4.3.4 Bronkoskopi.....	42
4.5. Hastalarda çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri.....	45
4.6. FEN hastalarında tedavi özellikleri.....	48
4.7. Hastaların kan kültürlerinde soyutlanan bakterilerin mikrobiyolojik özellikleri ve profilaksi kullanımın bakteriyemi epidemiyolojisi üzerine etkisi .....	53
4.8 Yıllara göre Antimikrobiyal tüketim hızları.....	58
4.8.1. Antifungal tüketim hızı .....	58
4.8.2. Antibakteriyel ilaç tüketim hızı .....	58

<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>63</b>
<b>6. KISITLILIKLAR.....</b>	<b>73</b>
<b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>74</b>
<b>KAYNAKLAR: .....</b>	<b>75</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>83</b>
Ek-1: FEBRİL NÖTROPENİ PROTOKOLLERİ İZLEM FORMU .....	83
Ek-2: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri Febril Nötropeni Tanı ve Tedavi Algoritmaları.....	92
Ek-3: Etik kurul onay belgesi.....	111
Ek-4: Gram negatif bakteriyemisi olan hastalarda, saptanan etkenlerden .....	112
duyarlılık testleri yapılan kökenlerde antibiyotik duyarlılık durumu.....	112
Ek-5. Gram pozitif bakteriyemisi olan hastalarda antibiyotik duyarlılık yüzdeleri	113

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>%</b>	Yüzde
<b>ALL</b>	Akut Lenfositler Lösemi
<b>AML</b>	Akut Miyelositer Lösemi
<b>AKHN</b>	Allojenik kök hücre nakli
<b>AHKHN</b>	Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
<b>BAL</b>	Bronkoalveolar lavaj
<b>CISNE</b>	“The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia”
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>KRE</b>	Karbapenem dirençli Enterobacterales
<b>ÇİD</b>	Çok İlaç Dirençli
<b>EKK</b>	Enfeksiyon Kontrol Komitesi
<b>EUCAST</b>	“The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”
<b>GSBL</b>	Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz
<b>FEN</b>	Febril Nötropeni
<b>GA</b>	Güven Aralığı
<b>GM</b>	Galaktomannan
<b>GVHH</b>	Graft Versus Host Hastalığı
<b>HBV</b>	Hepatit B Virüs
<b>HCV</b>	Hepatit C Virüs
<b>HKHN</b>	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
<b>HL</b>	Hodgkin Lenfoma
<b>HSV</b>	Herpes Simpleks Virüs
<b>IV</b>	İntravenöz
<b>KDE</b>	Kan Dolaşım Enfeksiyonları
<b>KHN</b>	Kök Hücre Nakli
<b>Kİ-KDE</b>	Kateter İle İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonları
<b>KLL</b>	Kronik Lenfositler Lösemi
<b>KT</b>	Kemoterapi
<b>KNS</b>	Koagülaz Negatif Stafilokok

<b>MASCC</b>	“The Multinational Association for Supportive Care in Cancer”
<b>MDS</b>	Myelodisplastik Sendrom
<b>MIN</b>	Minimum
<b>MAK</b>	Maksimum
<b>MM</b>	Multiple Myelom
<b>MNS</b>	Mutlak Nötrofil sayısı
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRSA</b>	Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
<b>N</b>	Sayı
<b>NBA</b>	Nedeni Bilinmeyen Ateş
<b>NHL</b>	Non-Hodgkin Lenfoma
<b>PCP</b>	Pneumocystis jirovecii pnömonisi
<b>PCR</b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>PİP-TAZ</b>	Piperasilin-tazobaktam
<b>RT</b>	Radyoterapi
<b>SVK</b>	Santral Venöz Kateter
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>VRE</b>	Vankomisine Dirençli Enterokok
<b>VZV</b>	Varisella Zoster

## TABLOLAR

Tablo 2.1. Febril nötropeni sendromları .....	5
Tablo 2.2. Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesi ve tanıda kullanılan yöntemler.....	9
Tablo 2.3. Empirik tedavide gram pozitif etkili antibiyotik endikasyonları .....	11
Tablo 4.1 Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri.....	25
Tablo 4.2. FEN hastalarında antibiyotik profilaksisi kullanımı ve uyumsuzluk nedenleri .....	28
Tablo 4.3. FEN hastalarında antifungal profilaksi kullanımı ve uyumsuzluk nedenleri .....	31
Tablo 4.4. FEN hastalarında antiviral profilaksi kullanımı.....	34
Tablo 4.5. FEN hastalarında kan kültürlerinin alınma yeri ve kan kültürü sayısına göre dağılımı .....	35
Tablo 4.6. FEN hastalarında serumda galaktomannan antijeni ve CMV PCR kullanımı.....	37
Tablo 4.7. FEN hastalarında toraks BT kullanımı .....	39
Tablo 4.8. FEN hastalarında paranazal BT kullanımı.....	40
Tablo 4.9. FEN hastalarında abdominal görüntüleme yöntemlerinin kullanımı.....	43
Tablo 4.10. FEN hastalarında diğer görüntüleme ve tanı yöntemlerinin kullanımı...	44
Tablo 4.11. FEN hastalarında çok ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri .....	46
Tablo 4.12. FEN hastalarında dirençli gram pozitif enfeksiyonlar için risk faktörleri açısından yıllara göre özellikler .....	47
Tablo 4.13. FEN hastalarında empirik tedavi uygunlukları, eskalasyon/de-eskalasyon uygulamaları ve tedavi süreleri .....	50
Tablo 4.14. FEN hastalarında rehber öncesi ve sonrası dönemde klinik seyrin karşılaştırılması .....	52
Tablo 4.15. FEN hastalarında rehber öncesi ve sonrası dönemde kan kültüründe soyutlanan bakteriler .....	56
Tablo 4.16 Levofloksasin profilaksisinin kullanımına göre bakteriyemi sıklığı, soyutlanan <i>Enterobacterales</i> lerde GSBL sıklığı ve antibiyotik duyarlılık yüzdeleri .....	57
Tablo 4.17. Yıllara göre antifungal tüketim hızları.....	59
Tablo 4.18. Yıllara göre antibiyotik tüketim hızları .....	60

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil 2.1</b> Febril nütropenik hastaların değerlendirilmesi ve ayaktan tedavi yaklaşımı .....	4
---	---

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik veya solid malignitesi olan hasta sayısı, tanı ve tedavideki gelişmelere paralel olarak gün geçtikçe artmaktadır. Tedavi yöntemlerine veya kanserin kendisine bağlı olarak takipte pek çok sorunla karşılabilmektedir ve sorunların çözümü açısından multidisipliner yaklaşımlar gerekmektedir.

Bu hasta gruplarında takipte karşılaşılan en sık sorunlardan biri febril nötropenidir. Febril nötropeni (FEN) kanser hastalarında en sık karşılaşılan hastaneye yatış veya uzamış hastane yatışı nedenlerinden biridir. Klinik açıdan FEN enfeksiyöz acillerdendir. Hızlı tanısal ve klinik değerlendirme gerektirir. Acil empirik antibiyotik tedavisi gereksinimi mevcuttur. Uygun başlanmayan veya geciktirilen antimikrobiyal tedavi hastalarda morbidite ve mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır. Bu durumu önlemek ve FEN gelişen hastalarda süreci yönetmek için uluslararası alanda kabul gören pek çok tanı ve tedavi rehberi düzenlenmiştir. Tanı ve tedavi rehberlerinin yerel epidemiyolojik veriler eşliğinde düzenlenmesi ve kurumlara özel kılavuzların ve/veya akıllı karar destek sistemlerinin oluşturulmasının FEN yönetimini etkinleştirecektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri'nde uluslararası alanda kabul gören tanı ve tedavi rehberlerini referans alarak hazırlanan bir tanı ve tedavi rehberi uygulamaktadır.

Bu araştırmanın amacı; HÜTF Onkoloji Hastanesi'nde takip edilen hematolojik-onkolojik hastalığı olan ve/veya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda FEN gelişmesini önlemek veya FEN gelişen hastalarda erken tanı ve tedaviyi yönetmek için düzenlenen yerel rehberlere uyumun değerlendirilmesi ve rehber etkinliğinin artırılması için bir klinik karar destek sistemi geliştirilmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Febril nötropeni tanımı

Nötrofiller enfeksiyonlara karşı konak savunmasında, özellikle de bakterilere ve mantarlara bağlı enfeksiyonlara karşı savunmada kritik görev alırlar (1). Nötrofillerdeki kalitatif veya kantitatif eksiklikler hastaları özellikle bu enfeksiyöz ajanlara karşı duyarlı hale getirir. Nötropeni kanser hastalarında bazen altta yatan hastalığın kendisine bağlı bazen de hastalığın tedavisi sırasında verilen radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) ajanlarının yarattığı kemik iliği baskılanması ile gelişir.

“Infectious Diseases Society of America” (IDSA) rehberine göre nötropeni mutlak nötrofil sayısının (MNS) 1500 veya 1000/ $\mu$ L altında olması olarak tanımlanır. Ağır nötropeni MNS <500/ $\mu$ L olması veya 48 saat içerisinde MNS <500/ $\mu$ L altına düşmesi, derin nötropeni ise MNS <100/ $\mu$ L altında olması olarak tanımlanmıştır (1). Güney Amerika, Avrupa ve Asya kılavuzlarında da benzer tanımlar mevcuttur (1-4). Febril nötropeni ise MNS <500/ $\mu$ L olan veya 48 saat içerisinde MNS <500/ $\mu$ L altına düşmesi beklenen hastalarda ağızdan ölçülen vücut ısısının tek ölçümde  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  olması veya 1 saatten uzun  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  süre devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Aksiller ölçüm merkezi vücut ısısını uygun yansıtmayabileceği gerekçesiyle önerilmemektedir. Merkezi vücut ısısını daha uygun yansıtmasına rağmen, kolonize mikroorganizmaların çevre yumuşak doku veya mukozadan giriş riski nedeniyle nötropenik hastalarda rektal vücut ısısı ölçümünden kaçınılması önerilmektedir (1).

### 2.2. Febril nötropeni hastalarında enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon risk değerlendirmesinin yapılması büyük önem taşımaktadır. Bu değerlendirme ile empirik başlanacak antimikrobiyal tedavinin doğru belirlenmesi tedavi başarısı ile yakın ilişkilidir. IDSA, “European Society of Medical Oncology” (ESMO), “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) ve “American Society for Clinical Oncology” (ASCO) FEN epizodu sırasında muhtemel komplikasyonların etkin yönetimi açısından risk değerlendirmesi yapılmasını önermektedir (1, 5-7). IDSA ilk değerlendirmede yüksek ve düşük riskli

hasta gruplarını tanımlamıştır. Bu hasta grupları bazı skorlama sistemlerinin kullanılması ve klinik-laboratuvar değerlendirme ile belirlenmektedir (1). Aralarında bazı farklar olmasına rağmen NCCN ve IDSA kılavuzları ilk değerlendirme aşamasında çoğunlukla benzer önerilerde bulunmaktadır. İlk değerlendirme aşamasında hem ayaktan hastalarda hem de hastanede yatan hastalarda gelişen febril nötropeni epizodunu değerlendiren IDSA rehberi Avrupa kılavuzlarına göre daha geniş kapsamlıdır. IDSA risk değerlendirmesinde skorlama sistemleri olarak “The Multinational Association for Supportive Care in Cancer” (MASCC) skoru, Talcott kuralları ve “The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia” (CISNE) skorunun kullanılması önermektedir. Klinik pratikte en sık kullanılan MASCC skorlama sistemidir (8). Bu skorlama sistemi, empirik antibiyotik veriliş yolu (oral veya intravenöz (IV) ve tedavinin uygulama şeklinin (ayaktan veya hastaneye yatırılarak) belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (Şekil 2.1). Bu sistemde skorlama puanı 21 altında olanlar enfeksiyöz komplikasyonlar açısından yüksek riskli hasta sınıfı olarak tanımlanmaktadır (8-11). Düşük skor (<21) saptanan hastalar empirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdır. Hastalarda bu skorlama sistemine göre alınabilecek en yüksek skor 26’dır. Skoru yüksek hastalar ayaktan oral antibiyotik tedavisi ile izleme uygundur (1, 6).

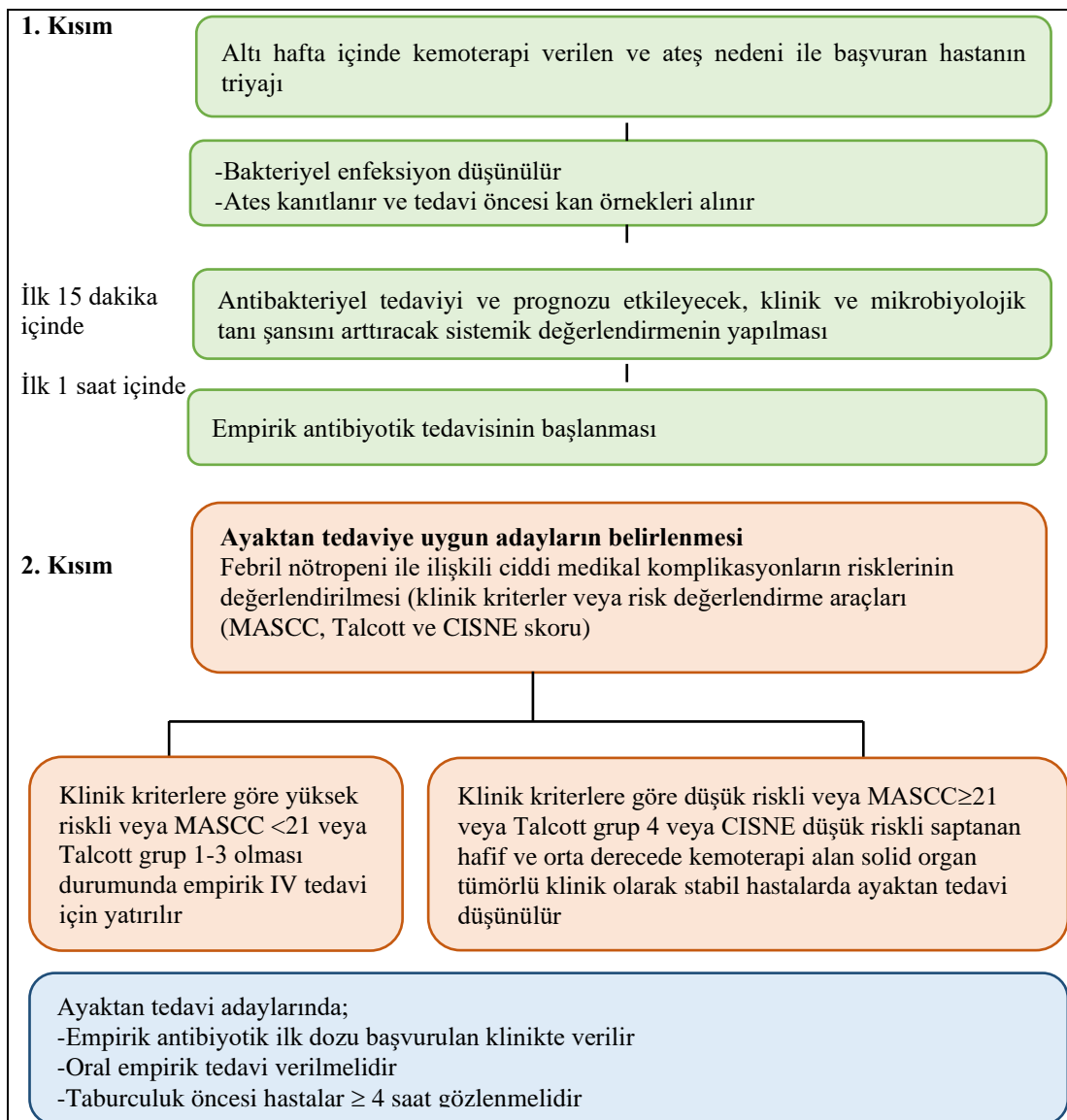
MASCC skoruyla ilgili yapılmış bir prospektif validasyon çalışmasında, düşük riskli ve yüksek riskli hastaları tahmin etmede duyarlılık ve özgüllük %95, pozitif prediktif değer %98.3 ve negatif prediktif değer %86.3 bulunmuştur (11). Bir meta-analizde MASCC skoru <21 olmasının hastalarda ağır komplikasyon riskini belirlemekteki duyarlılığı %55,6 (%95 güven aralığı, %46,2-%64,5) ve özgüllüğü ise %64,9 (%95 güven aralığı, %49,6-%77,7) bulunmuştur (12).

Risk değerlendirmesinde kullanılabilecek bir diğer risk skorlama sistemi Talcott kurallarıdır (13). Çin’de yapılan ve 227 febril nötropenik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada MASCC skoru Talcott kurallarına göre yüksek riskli hastaları tanımlamakta daha etkili bulunmuştur (13, 14).

Bir diğer önerilen skorlama sistemi olan CISNE skorlaması Güney Kore, Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’den üç merkezin katıldığı çalışmada acil servise febril nötropeni ile başvuran hastalarda MASCC skoruyla karşılaştırılmıştır.

Her iki skor da yüksek riskli hastaları tanımlamada etkin bulunmakla beraber MASCC skorunun duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur (15). Bununla birlikte solid tümörü olan hastalarda CISNE skorunun daha etkin olabileceğini işaret eden veriler de mevcuttur (16). Bu skorlama sisteminin validasyon çalışmasına hematolojik maligniteli hastaları dahil edilmediği göz önün alındığında öncelikle solid organ malignitesi olan hastalarda kullanımı önerilmiştir (15, 16).

**Şekil 2.1 Febril nütropenik hastaların değerlendirilmesi ve ayaktan tedavi yaklaşımı (6)**



Bu skorlamalar haricinde hastalarda klinik ve laboratuvar değerlendirme kriterlerinin de kullanılması önerilmektedir. Oral alım bozukluğu, hastanın tedavide sorun yaşadığında kliniğe tekrar ulaşmasının zor olması gibi birçok değerlendirme parametresi de risk skorunun yanı sıra tedavi için hastane yatışı ihtiyacı konusunda yol gösterebilir (1).

### 2.3. Febril nötrojeni hastalarında ateş etiolojisi ve sınıflandırılması

Kemoterapi alan hematolojik malignitesi olan hastaların %80'inden fazlasında, solid malignitesi olan hastaların %10-50'sinde nötrojenik seyir sırasında en az bir FEN atağı geliştiği saptanmıştır (15). Bu ataklarda enfeksiyöz odak hastaların ancak %20-30'unda saptanabilmektedir (1, 16). Çoğu hastada mikrobiyolojik etioloji saptanamamaktadır. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon bölgeleri en sık olarak sırayla gastrointestinal sistem, kan dolaşımı, cilt, akciğer ve üriner sistemdir (1, 6, 7, 17-21). Farklı FEN sendrom tanımları mevcut olmakla ateşten sorumlu enfeksiyon odağının belirlenip belirlenememesine göre FEN hastaları temel üç sendrom altında incelenebilirler (Tablo 2.1) (22).

**Tablo 2.1. Febril nötrojeni sendromları (22).**

Sendrom	Tanım
<b>Nedeni bilinmeyen ateş (NBA)</b>	Enfeksiyöz etkenin ve odağın belirlenemediği enfeksiyonlar
<b>Klinik Olarak Kanıtlanmış Enfeksiyonlar</b>	Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak etkenin gösterilemediği enfeksiyonlar (örn; klinik olarak pnömoni, perianal enfeksiyon, selülit varlığı ancak etkenin üretilmemiş olması gibi)
<b>Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Enfeksiyonlar</b>	Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü sonucunda bağımsız olarak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonlar

#### **2.4. Febril nütropenik hastalarda görülen enfeksiyonların sınıflandırılması ve enfeksiyon etkenleri**

Kanser hastalarında KT, RT veya hedefe yönelik tedavi ajanları gibi farklı tedavi seçenekleri mevcut olup sıklıkla bunların primer hedeflenen etkisi dışındaki yan etkileri nedeniyle oluşan enfeksiyon türleri ve etken mikroorganizmalar değişebilmektedir. Altta yatan malignitenin tipi de enfeksiyon riskini ve etken mikroorganizma türlerini etkilemektedir. Tedaviye dirençli veya uzamış derin nütropenisi olan hastalar enfeksiyöz komplikasyonlar açısından daha risklidir. Kanser hastalarında santral venöz kateterler (SVK) sık kullanılmaktadır ve buna paralel olarak kateter ilişkili enfeksiyonlar FEN hastalarında sık görülmektedir. Bu hastalarda üriner kateter ilişkili olsun olmasın kandidüri saptanması kandidemi varlığı konusunda endişe uyandırır ve antifungal tedavi endikasyonu oluşturur (23). Nütropenik enterokolit FEN gelişen hastalarda dirençli ishale yol açabilir.

Febril nütropenik hastalarda ataklarda %20-30 oranında enfeksiyöz odak saptanabilmektedir. Bakteriler, virüsler ve mantarlar enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. FEN gelişen hastaların %10-25'inde kaynak enfeksiyon odağı belirlenmeksizin bakteriyemi saptanabilmektedir (1). Kemoterapi tipine göre sıklığı ve şiddeti değişmekle birlikte hastalarda gelişen mukozal bariyer hasarı nedeniyle endojen floradan mikroorganizmaların kan dolaşımına geçme riski mevcuttur. SVK varlığı, gastrointestinal bakteri kolonizasyonu, uzamış hastane yatışı, akut myeloid lösemi (AML) için indüksiyon kemoterapisi ve daha önceki antibiyotik kullanımı bakteriyemi gelişmesi açısından önemli risk faktörleridir (1, 24).

Febril nütropenik hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonlarındaki etkenlerin global epidemiyolojisine bakıldığında, 1960 ve 1970'lerde gram negatif patojenler baskınken 1980'lerin ortalarından itibaren gram pozitif patojenler baskın hale geçmiştir (25-27). Bu değişimde florokinolon profilaksisinin yaygın kullanımı, SVK'ların kullanımının artması ve şiddetli mukozit yapan kemoterapi ajanlarının etkisi olduğu düşünülmektedir (27). Son dönemlerde kanser hastalarının takip edildiği merkezlerden bildirilen gram pozitif ve gram negatif patojenlerin oranları

birbirine yakındır ancak florokinolon profilaksisinin kullanılmadığı merkezlerde gram negatif patojenlere bağlı bakteriyemi daha sık gözlenmektedir (5).

Bu hasta grubunda en sık bakteriyemi kaynağı hastaların endojen barsak florasıdır. Genellikle kolonize enterik floradan translokasyon ile bakteriyemi görülür. Nötropenik hastalarda gram negatif patojenlerden bakteriyemiye sıklıkla yol açanlar *Enterobacterales* (*Enterobacter* türleri, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri) ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilerdir (28). Son dönemlerde tüm dünyada çoklu antibiyotik direncine sahip bakteriler ile gelişen enfeksiyonların önemli bir problem haline geldiği görülmektedir. Bu durum kanser hastalarında saptanan bakteriyel enfeksiyonlarda antibiyotik direncine ait epidemiyolojiyi de değiştirmiştir (29-31). Avrupa'dan ve İsrail'den merkezlerin verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada febril nötropenik hastalardaki bakteriyemilerin yaklaşık %30'unda (%8-56) *Enterobacterales*, %24'ünde (%7-51) ise koagülaz negatif stafilokokların (KNS) etken olarak saptandığı belirtilmiştir. Gram pozitif bakteri saptanma oranı %55, ve gram negatif bakteri saptanma oranı ise %45 olarak saptanmıştır. Ancak ülkeler ve merkezler arası büyük farklılıklar olduğu da vurgulanmıştır. Bu çalışmaya katılan Avrupa'daki merkezlerin %60'ından fazlasında etken olarak soyutlanan KNS'lerin %50'den fazlasının metisiline dirençli olduğu saptanmıştır. *Staphylococcus aureus* bu hastalardaki bakteriyemilerde daha az sıklıkla saptanan bir etkindir ve tüm bakteriyemilerin yaklaşık %5'inde saptanmıştır, ancak bu suşların çoğunda da metisilin direnci rapor edilmiştir (32).

Yüksek riskli hasta gruplarında sitotoksik KT kullanımı ile gelişebilen derin nötropeni ile fungal enfeksiyon riski artmaktadır (1). Derin ve uzamış nötropeni varlığı invaziv seyirli fungal enfeksiyonlar için temel risk faktörüdür (33). Mayalara (öncelikle *Candida* türleri) bağlı fungal enfeksiyonlar kemoterapi ilişkili mukozal bariyer hasarın şiddetine bağlı olarak yüzeysel mukozal enfeksiyonlar veya kan dolaşımı enfeksiyonu şeklinde görülebilmektedir. Kan dolaşımı dışındaki derin doku tutulumu ile giden kandida enfeksiyonları bu hasta grubunda daha az görülür (1). İnvaziv küf enfeksiyonları içinse yine uzamış ve derin nötropeni varlığının yanı sıra, allojenik kök hücre nakil (AKHN) öyküsü, uzun süreli steroid kullanımı, T hücre baskılayıcı tedavi varlığı, ailesel ciddi immün yetmezlik (Kronik granülatöz

hastalık veya ciddi kombine immun yetmezlik gibi) ve AML için indüksiyon-reindüksiyon kemoterapisi gibi durumlar önemli risk faktörleridir (34). *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) de özellikle hücresel immüitenin baskılandığı hasta gruplarında görülebilen bir hastalıktır ancak çoğunlukla hematolojik malignitesi olan hastalarda buna yönelik profilaksi verildiği için görülme sıklığı zaman içinde azalmıştır (35).

Kanser hastalarından özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda viral enfeksiyonlar sık görülmektedir. Yeni edinilmiş enfeksiyonlar da görülebilmese rağmen, bu hastalarda viral enfeksiyonlar çoğunlukla latent enfeksiyon yapan viral enfeksiyonların reaktivasyonu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Viral enfeksiyonlar içinde herpesvirüsler özellikle önemlidir. Latent enfeksiyon yapan herpesvirüslerden özellikle Sitomegalovirüs (CMV), Herpes simpleks virus (HSV)1-2 ve Varisella zoster virüs (VZV) reaktivasyonu daha sık görülmektedir. Bu hastalarda aynı zamanda Hepatit B virüs (HBV) alevlenme riski de mevcuttur (36).

## **2.5. Febril nütropenik hastaların değerlendirilmesi ve tanı yöntemleri**

Öykü ve fizik muayene ile başlayan değerlendirme laboratuvar incelemeleri ile devam eder. Febril nütropenik hastaların değerlendirilmesi ve tanıda kullanılan yöntemler Tablo 2.2’de özetlenmiştir (5).

**Tablo 2.2. Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesi ve tanıda kullanılan yöntemler**

<p>1. Öykü alınması</p> <p>2. Fizik muayene ile enfeksiyon odağının saptanmaya çalışılması:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solunum sistemi</li> <li>• Gastrointestinal sistem</li> <li>• Cilt</li> <li>• Perine bölgesi/genitoüriner akıntılar</li> <li>• Orofarenks</li> <li>• Merkezi sinir sistemi</li> </ul> <p>3. Rutin tetkikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tam kan tahlili (MNS için özellikle), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, Koagülasyon paneli, C-reaktif protein</li> <li>• Kan kültür (en az 2 set): Kateter varlığında bir seti kateterden olacak şekilde</li> <li>• İdrar tahlili ve kültür*</li> <li>• Balgam mikroskopisi ve kültür**</li> <li>• Dışkı mikroskopisi ve kültür***</li> <li>• Cilt lezyonu varsa aspirasyon/biyopsi veya sürüntü örnekleri alınması</li> <li>• Akciğer grafisi</li> </ul> <p>4. İleri araştırma (derin ve uzamış nötropeni/ nakil sonrasında)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (uygun antibiyotiğe rağmen &gt;72-96 saat ateş mevcutsa)</li> <li>• Bronkoalveolar lavaj</li> <li>• Moleküler tanı yöntemleri</li> </ul>
<p>*İdrar tahlilinde anormallik varsa veya üriner kateter varlığında</p> <p>**Öksürük ve balgam varlığında yapılır.</p> <p>***İshal varlığında ek olarak <i>Clostridiodes difficile</i> için dışkı örneği gönderilmelidir.</p>

## 2.6. Febril nötropenik hastalarda tedavi

FEN klinik acil bir durumdur. Mikrobiyolojik kanıt olmadan antimikrobiyal tedavi başlanması olarak tanımlanan empirik tedavi, febril nötropenisi olan hastalarda önemlidir. Febril nötropeniyle ilişkili önemli komplikasyonlar arasında hipotansiyon, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği ve kalp yetmezliği sayılabilir. Bu komplikasyonlar %25 ile %30'a varan oranlarda görülebilmektedirler. FEN gelişen hastada tabloya sepsis ve septik şok durumlarının eşlik etmesi ile hastanede ölüm oranları %50'lere ulaşabilmektedir (37-39). Mortalite ve morbidite riski bu hastalarda artmıştır. Bu nedenle FEN ile başvuran hastalar hızlıca değerlendirilmeli, altta yatan hastalığın durumu ve antibiyotik direnci açısından risk faktörleri belirlenerek uygun empirik antibiyotik tedavisi bir saat içinde başlanmalıdır (6).

Klinik/laboratuvar kriterler ve skorlama sistemleri ile risk sınıflaması (düşük/yüksek risk) yapıldıktan sonra düşük riskli hastalara levofloksasin



monoterapisi, siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanat kombinasyonu veya moksifloksasin monoterapisi verilebilir (5, 7, 40, 41). Bu hastalar bu oral antibiyotik seçenekleri ile ayaktan izlenebilir. Ayaktan izlem sırasında klinik seyir ve tetkik sonuçları ile tedaviye nasıl devam edileceği ve süresi belirlenmelidir. Bu hastalar ayaktan izlem sırasında yetmiş ikinci saatte ateşin devam etmesi durumunda empirik IV antibiyotik için hastaneye yatırılmalı ve enfeksiyon etkenini saptamaya yönelik daha ayrıntılı tetkikler yapılarak tedavi buna göre düzenlenmelidir. İzlemede enfeksiyon odağı gösterilebilen ve/veya ateşten sorumlu mikroorganizma tanımlanan hastalarda tedavi etken/enfeksiyon odağına göre düzenlenir. Enfeksiyonu odağı ve etkeni kanıtlanmayan hastalarda empirik antibiyotik tedavisine MNS>500µL olana kadar devam edilir veya hasta nütropeniden çıkmasa da klinik olarak stabil durumda ise antibiyotik tedavisinin kesilmesi düşünülebilir (1, 42). Ayaktan başvurusunda yüksek riskli olarak sınıflandırılan veya hastanede yatarken FEN gelişen hastalarda yerel epidemiyolojik veriler ve hastaların daha önce alınan kültürlerinde üreyen bakterilerin antibiyotik direnç durumları dikkate alınarak empirik tedavi başlanmalıdır. Bu hasta gruplarında hastane yatışı ve IV tedavi verilmesi önerilmektedir. Empirik tedavinin spektrumunun antipseudomonal etkinlikte olması önerilmektedir (28). Bu gruplarda empirik tedavilerde monoterapi veya kombinasyon tedavileri kullanılabilir. Bir meta-analizde birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (43). IDSA'nın bu hasta gruplarında önerdiği monoterapiler sefepim, piperasilin-tazobaktam veya bir karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) gibi antipseudomonal beta-laktam antibiyotiklerdir. Yine IDSA'ya göre dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon riski olanlarda veya izlemede komplikasyon gelişen hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisine başka antimikrobialler (aminoglikozid, florokinolon ve/veya vankomisin) de eklenebilir (1). Öte yandan "European Conference on Infections in Leukaemia-4" (ECIL-4) kılavuzu risk değerlendirmesini ve tedavi seçimlerini yatan hastalarda sınırlı olacak şekilde düzenlemiştir (42). ECIL-4 kılavuzu dirençli bakterilerle kolonizasyon/enfeksiyon öyküsü olanlarda de-escalasyon (geniş spektrumlu tedavi başlanıp klinik seyir ve mikrobiyolojik testlerin sonucuna göre tedavi kapsamının daraltılması) yaklaşımını önermektedir. Dirençli bakterilerle kolonizasyon ve/veya enfeksiyon öyküsü olmayan genel durumu iyi hastalarda ise karbapenem dışı beta laktamlarla monoterapi başlanması, tedavi

spektrumunun gerektiğinde genişletilmesi (eskalasyon) yaklaşımını önermektedir. De-eskalasyon yaklaşımında karbapenem ve kombinasyonlarını içerecek şekilde geniş spektrumlu antibiyotik başlanması, eskalasyon yaklaşımında ise antipsödomonal sefalosporin (seftazidim, sefepim), piperasilin-tazobaktam veya diğer muhtemel ajanlar (sefoperazon-sülbaktam, tikarsilin-klavulanik asit, piperasilin ve gentamisin kombinasyonu) önerilmektedir (42). Empirik tedavide penisiline dirençli pnömokok, metisiline dirençli stafilokoklara veya ampisiline dirençli enterokoklara karşı etkili antibiyotikler (gram pozitif etkinlik) her iki kılavuzda da rutin olarak önerilmemektedir. IDSA, aşağıdaki durumlarda empirik tedavide bu bakterilere karşı etkili antibiyotik eklenmesi önerilmektedir (Tablo 2.3) (1). Bu kapsamda kullanılacak antibiyotikler arasında vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisin yer alır.

**Tablo 2.3. Empirik tedavide gram pozitif etkili antibiyotik endikasyonları**

• Hemodinamik bozukluk veya ağır sepsis göstergesi olan durumlar
• Radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni
• Kan kültüründe Gram pozitif bakteri üremesi rapor edilmesi (antibiyotik duyarlılık öncesinde ve tür tanımlama öncesinde)
• Klinik olarak şüphelenilen Kİ-KDE (kateterden infüzyon sırasında üşüme-titreme veya kateter boyunca sertlik ve kateter giriş-çıkış yerlerinde selülit)
• Herhangi bir alandaki cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu
• MRSA, VRE veya penisilin dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i> ile kolonizasyon
• Ciddi mukozit varlığında (eğer florokinolon profilaksisi veridiyse ve empirik tedavide seftazidim kullanıldıysa geçerli)

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; VRE: Vankomisine dirençli enterokok; Kİ-KDE: Kateter İle İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonları

Yüksek riskli hastalara tedavi başlandıktan sonra 72-96 saat içinde tekrar değerlendirme önerilir. IDSA ve ECIL kılavuzlarının ikisinde de ateşi devam edenlerde dökümanente enfeksiyon odağı bulunamaması durumunda antibiyotik değişikliği rutin önerilmez ve tanı için tetkiklerin yapılması önerilir. ECIL kılavuzunda bir enfeksiyon odağı belirlenmeyen ve kan kültüründe üreme olmayan,

72 saatten uzun süredir IV antibiyotik alıp 48 saatten uzun süre ateşsiz seyreden hastalarda tedavinin kesilmesi önerilmektedir (42). IDSA ise odak tanımlanmayan durumlarda empirik tedavinin en az 24 saat boyunca MNS $\geq$ 500/ $\mu$ L olana kadar devam edilmesini önermektedir (1). Ancak klinik açıdan stabil olan ve ateşi olmayan hastalarda empirik tedavinin orale geçilerek nötropeni süresince devam etmesi yaklaşımının da benimsenebileceği belirtilmektedir. Hastaların izlemlerinde nötropeni süresi, derinliği ve ek durumlar nedeniyle diğer enfeksiyöz ajanlara bağlı değerlendirmeler de önerilir. Özellikle yüksek riskli hastalarda empirik veya pre-emptif antifungal gereksinimi değerlendirilmelidir. Empirik antifungal tedavi geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş nedeni ile başlanan tedavidir (44). Pre-emptif antifungal tedavi yaklaşımında ise invaziv fungal enfeksiyon düşündürecek bulguların varlığı durumunda tedavi başlanması söz konusudur. Bu bulgulara örnek olarak serolojik testlerde pozitiflik (galaktomannan antijeni, 1,3- $\beta$ -d-glukan gibi), invaziv fungal enfeksiyon düşündürecek radyolojik görüntüleme bulguları veya herhangi bir vücut alanından fungal etkenin izole edilmesi verilebilir (45).

## **2.7. Febril nötropeni gelişebilecek hastalarda antimikrobiyal profilaksi**

**2.7.1. Antibakteriyel profilaksi:** FEN gelişme riski KT tipi ve altta yatan hastalık gibi durumlara bağlı olarak değişmektedir. NCCN değerlendirmesinde kanser hastaları enfeksiyon riski açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplandırılmakta ve orta-yüksek risk sınıflamasında olan hastalara antibakteriyel profilaksi önerilmektedir. IDSA ise hastaları düşük ve yüksek riskli diye ayırarak yüksek riskli gruba antibakteriyel profilaksi önermektedir. Bu amaçla sıklıkla florokinolonlar kullanılmaktadır (1).

**2.7.2. Antifungal profilaksi:** Uzamış ve derin nötropeni açısından riskli gruplarda ve Evre III/IV mukoziti olanlarda oral triazoller ve ekinokandinler ile profilaksi önerilmektedir (6). Küf aktif profilaksi için yaygın olarak kabul edilen endikasyonlar invaziv aspergilloz riskinin $>$ %6 olduğu durumlar (AML/Myelodisplastik sendrom (MDS) hastalarındaki yoğun KT dönemleri gibi) ve AKHN sonrası “Graft versus host” hastalığı (GVHH) gelişen ve bu nedenle immün

süpresif tedavi altında olan hastalardır (6). Küf enfeksiyonu riski düşük veya etkili bir profilaksi ajanı olmayan durumlarda invaziv kandidiyaz riski yüksekse flukonazol ile profilaksi önerilmektedir (46).

**2.7.3. Antiviral profilaksi:** HSV 1-2 için seropozitif olan, HKHN alıcıları (preengrafman dönem ve postengrafman dönem GVHH için immünsüpresif alırken), akut lösemi indüksiyon KT'si alacaklarda nükleozid analogları ile (asiklovir gibi) nötropeniden çıkana veya mukozitte düzelme olana kadar (hangisi daha geç düzelerse) antiviral profilaksi önerilmektedir. Bu hastalarda verilecek antiviral profilaksinin VZV seropozitif hastalarda bir yıla kadar uzatılabileceği belirtilmektedir (46). HBV reaktivasyonu açısından yüksek riskli hastalara nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (entekavir veya tenofovir) ile tedavi önerilmektedir (46). CMV seropozitif HKHN alıcılarında primer profilaksi veya preemtif tedavi yaklaşımı uygulanabileceği, ancak bu hasta gruplarında öncelikli olarak pre-emtif tedavi yaklaşımı (CMV reaktivasyonu için tarama yapılarak reaktivasyon saptanınca tedavi başlanması) benimsenmesi önerilmektedir (47).

## **2.8. Febril nötropeni hastalarında antimikrobiyal yönetim programlarının kullanımı**

Febril nötropeniye ve FEN gelişme riski bulunan hastalara hızlı, etkin ve sistematik bir yaklaşım gerekir. Bu yaklaşımda; antimikrobiyal profilaksi, enfeksiyon risk değerlendirmesinin yapılması, enfeksiyonu saptamak için kullanılacak tetkik yöntemleri (laboratuvar, görüntüleme ve kültür yöntemleri gibi) ve tedavi rejimleri ile tedavi sürelerinin belirlenmesi yer almaktadır. Yüksek mortalite oranı nedeni ile FEN gelişmesinin engellenmesi, fırsatçı enfeksiyonların erken dönemde saptanması, tanısal tetkiklerin etkin ve doğru kullanılması ve antimikrobiyal tedavilerin yönetimi için pek çok kılavuz oluşturulmuştur. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa kaynaklı kılavuzlar klinik pratikte daha sık kullanılmaktadır (1, 42). Bu kılavuzların klinik pratikte kullanımı faydalıdır, ancak merkezler arasında antibiyotik direnç oranları arasındaki farklar, uygulanabilen tanısal tetkikler ve antimikrobiyal ajanlara erişim gibi durumlara bağlı farklılıklar nedeni ile kurumsal kılavuzların oluşturulması önerilmektedir. Bu yönü ile kurumsal antimikrobiyal yönetim programlarının oluşturulması önem taşımaktadır. Antimikrobiyal yönetim

programlarının kullanımının, hastane yatışının süresi, tekrar yatış ve ölüm gibi durumlara olan olumlu etkisi gözlenmiştir (48).

Kanser hastalarında uzamış veya tekrarlayan nötropeni atakları, immünsüpresif ajanların yoğun ve uzun süre kullanımı gibi durumlara bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık gelişir. FEN ataklarına ve nötropeninin süresine bağlı olarak antimikrobiyallerin (özellikle antibiyotiklerin) geniş spektrumlu ve uzun süreli kullanılması sonucunda çok ilaca dirençli (ÇİD) bakteriler ile enfeksiyon gelişmesi riski mevcuttur. Bu hasta gruplarında antimikrobiyallerin kullanımının optimize edilmesi için ÇİD bakteriler ile enfeksiyon riskinin rasyonel bir şekilde değerlendirilmesi tedavi etkinliğini artırmak açısından önemlidir (42).

Nötropenik kanser hastalarında nötrofil aracılı bağışıklık yanıtı baskılanmış olduğu için inflamasyon bulguları yetersiz olabilir ve ateş enfeksiyonun en önemli göstergesi hatta tek semptomu olabilir. Ancak ileri yaş ve steroid kullanımı gibi durumlar nedeniyle enfeksiyon varlığına rağmen hastada ateş gelişmeyebileceği de unutulmamalıdır (1, 6). Bu nedenle özellikle kanser tedavisine bağlı nötropenisi olan hastalarda enfeksiyon göstergesi olarak sadece ateş varlığına odaklanmamak gerekmektedir. Çeşitli biyolojik belirteçler ve radyolojik bulgular ateş olmaksızın erken dönemde enfeksiyon varlığını işaret ederek erken tedavinin başlanmasını sağlayabilir. Bunların uygulanacağı hasta gruplarının ve uygulanma zamanlarının doğru seçilmesi, testlerin yalancı negatiflik veya pozitifliği nedeni ile gelişebilecek sorunların önlenmesinde yardımcı olabilir. Tarama testlerinin uygun olmayan şekilde konumlandırılması tanı ve tedavinin etkinliğine katkıda bulunmayacağı gibi yanlış sonuçlar hem hasta sağlığı hem de sağlık ekonomisi açısından çözülmesi güç sorunlar oluşturabilir.

Klinisyenlerin harcadığı zaman ve hastane-sağlık sistemi kaynakları göz önüne alındığında bu programların sürdürülmesinde teknolojinin kullanımı olmadan başarılı sonuçlar elde etmek güçtür. Bilişim bazlı teknolojiler, antimikrobiyal yönetim verilerinin toplanması, müdahaleleri teşvik edebilmesi, antimikrobiyal kullanımının ölçülmesi, kılavuzlara uyumun takibi ve direnç takibi yapılabilmesi yoluyla kurumsal standartların oluşturulmasında önemlidir (49).

Antimikrobiyal yönetim için kullanılacak klinik karar destek sistemleri vardır. Bunlar antimikrobiyal yönetimde müdahaleye de olanak sağlamaktadırlar. Temel müdahale alanları empirik antibiyotik seçimi (hazır rejimler, akıllı telefon uygulamaları gibi), reçeteleme sonrası izlem, tanısal testlerin kullanımı, bölümler arası iletişim ve bağlantı ve sendrom spesifik yaklaşım şeklinde özetlenebilir (50).

Klinik karar destek sistemlerinin kullanılması, özellikle antimikrobiyal tedavi uygulamaları sırasında tedavilerin kesilmesi veya de-eskalasyona gitme, antimikrobiyal doz ayarlamaları, tedavi esnasında IV tedaviden ağızdan tedaviye geçiş, ilaç etkileşimleri ve tanısal testlerin kullanımı konusunda müdahale ile kurumsal bazda verilen hizmetin iyileştirilmesine ve kaynakların daha verimli kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Bireyler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi'nde 08.04.2016-07.01.2019 tarihleri arasında takip edilen 18 yaş ve üzeri, solid organ malignitesi veya hematolojik hastalık/malignitesi olup FEN gelişen 227 hasta araştırmaya dahil edildi.

#### 3.2. Çalışma Protokolü

Nisan 2016 ve Ocak 2019 tarihleri arasında Enfeksiyon Kontrol Komitesi (EKK) tarafından FEN protokolüne uyumun değerlendirilmesi için kaydı tutulan hastaların dosya numaralarına EKK kayıtları kullanılarak ulaşıldı. Ekte yer alan FEN izlem formu (Ek-1) kullanılarak uygulanan profilaksi, tarama testleri, tanı testleri ve tedavide FEN rehberine uyum EKK kayıtları ve hastane otomasyon sistemi kayıtları kullanılarak 227 hastada retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların klinik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal verileri taranarak FEN izlem formuna kayıt edilmiştir. Cinsiyet, yaş, alta yatan hastalık, hematolojik hastalık/malignitenin veya solid malignitenin durumu, çok ilaca dirençli gram negatif ve gram pozitif bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri, FEN geliştiği tarih, FEN öncesi ve sonrasındaki nötropeni süresi, tarama ve tanı amaçlı kullanılan mikrobiyolojik testler, radyolojik incelemeler, antimikrobiyal profilaksi ve tedaviler, bakteriyemi varlığı ve FEN geliştikten sonra 30 gün içinde mortalite kayıt edildi (Ek-1). Tüm uygulamaların hastanemiz FEN tanı ve tedavi rehberine uyumu değerlendirilmiştir (Ek-2).

Hastanemizdeki FEN kılavuzu ilk olarak 12 Mayıs 2017 tarihinde hastane otomasyon sistemine yüklenmiş olup, 23 Mart 2018'de primer antifungal profilaksi konusunda revizyon yapılmış ve 22 Eylül 2021 tarihinde şu anda kullanımda olan halini almıştır. Çalışmanın retrospektif yapısı gereği hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımlarının protokole uygunluğu rehberin 2018 versiyonuna göre belirlenmiştir. FEN rehberi 2017 ve 2018 yılları içinde Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalları'na

sunulmuş ayrıca uyum oranları kalite iyileştirme programı çerçevesinde Hastane İdaresi ve ilgili anabilim dalları ile paylaşılmıştır.

### **3.2.1. Nötropeni süresinin hesaplanması**

Toplam nötropeni süresi, hastanın nötropeniye ( $MNS < 500/mm^3$ ) girdiği gün ile ardışık üç gün  $MNS > 500/mm^3$  olana kadar geçen süre olarak hesaplandı. Bu hesaplamanın yapılabildiği hastalar, nötropeni süresi hesaplanabilen grup olarak kabul edildi. Nötropeniden çıkmadan taburculuğu yapılması nedeni ile takibi yapılamayanlar ve nötropeniden çıkmadan mortalite gelişen hastalarda nötropeni süresi hesaplanamadı. Bu gruptaki hastalar için de mortalite veya taburculuk zamanına kadar olan toplam nötropeni süresi hesaplandı.

### **3.2.2. Antibakteriyel profilakside uygunluk değerlendirmesi**

AML indüksiyon-reindüksiyon veya AML kadar yoğun KT alan MDS hastalarında ve AKHN yapılan hastalarda nötropeni süresinden bağımsız olarak antibiyotik profilaksisinde levofloksasin kullanımı uygun kabul edildi. Diğer hematolojik malignitesi olan hastalarda (AML konsolidasyon dahil) veya otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda ise gerçekleşen nötropeni süresi  $> 7$  gün olanlarda levofloksasin profilaksisinin kullanımı uygun kabul edildi. Bu durumlar dışında kalan hastalarda levofloksasin profilaksisinin kullanımı uygunsuz kabul edildi. Uygunluk değerlendirilirken doz, başlanma zamanı ve kesilme zamanı incelendi. Levofloksasinin 500 mg/gün dozunda oral veya IV (bulantı-kusma ve ishali olan hastalarda) kullanımı uygun kabul edildi. FEN rehberinde levofloksasin profilaksisinin kemoterapinin ilk günü başlanması ve hasta nötropeniden çıkana (ardışık üç gün nötrofil  $> 500/mm^3$ ) veya FEN tanısı ile bir başka antibiyotik başlanana kadar devamı etmesi önerilmişti. Bu parametrelerden tümü rehber uyumlu ise profilaksi uygun olarak kabul edildi. Profilaksi rehber uyumlu değilse uygunsuzluğun nedeni kayıt altına alındı. Gerçekleşen nötropeni süresinden bağımsız solid malignitelere antibiyotik profilaksisi kullanımı uygunsuz kabul edildi.



### 3.2.3. Antifungal profilakside uygunluk, süre ve başarı değerlendirilmesi:

Primer antifungal profilaksi daha önce invaziv mantar enfeksiyonu öyküsü olmayan hastalarda kullanılan antifungal profilaksi, sekonder antifungal profilaksi ise daha önce küf aktif ajanlarla tedavi öyküsü olanlarda önceki öyküdeki aynı ajanla (sekonder aynı ajan) veya küf aktif farklı bir ajanla (sekonder farklı ajan) yapılan antifungal profilaksi olarak kabul edildi. FEN rehberinde AML indüksiyon-reindüksiyon veya AML kadar yoğun KT alan MDS hastalarında ve AKHN olup grade 2-4 GVHH gelişenlerden immunsupresif tedavi alacaklarda posakonazol; AML konsolidasyon KT'si alacak hastalarda, Akut lenfositler lösemi (ALL) indüksiyon KT'si alacak hastalarda ve AKHN yapılacak hastalarda flukonazol profilaksisi önerilmişti. Ototolog kök hücre naklinde, kronik lenfositler lösemi (KLL) veya lenfoma tedavisinde KT alacak hastalarda sadece uzun süreli ağır mukozit (Grade 3 ve grade 4) gelişen veya ağır mukoziti riski olanlarda flukonazol profilaksisi önerilmişti. "National Cancer Institute" oral mukozit sınıflamasına göre grade 3 ve grade 4 mukozit ağır mukozit olarak kabul edildi (51).

FEN rehberinde antifungal profilaksi dozları; posakonazol için tablet formunda ilk gün 12 saat ara ile 300 mg yükleme, sonraki günler 300 mg/gün idame olarak önerilmişti. Posakonazolü süspansiyon formunda ise doz sekiz saate bir 200 mg idi. Antrasiklin bazlı KT alacaklarda posakonazolün bu ilacın son dozundan 24 saat sonra olacak şekilde diğer KT rejimlerinde KT ile aynı gün başlanması önerilmişti. Flukonazolün ise günde 400 mg oral veya IV (ağır mukozit, bulantı-kusma ve ishali olan hastalarda) olacak şekilde kullanılması önerilmişti. Rehberde flukonazol profilaksisinin ALL indüksiyon KT'si alanlarda KT'nin son günü; AKHN, OKHN, KLL veya lenfoma tedavisinde ise hazırlama rejimi ile eş zamanlı başlanması önerilmişti. Önerilen antifungal profilaksi süresi ise hasta nötropeniden çıkana (ardışık üç gün nötrofil  $>500/\text{mm}^3$ ) veya sistemik fungal enfeksiyon şüphesi ile bir başka antifungal başlanana kadardı.

Antifungal profilaksi altında invaziv fungal enfeksiyon saptanan veya herhangi bir nedenle farklı bir gruptan antifungal ilaç ile sistemik antifungal tedavi başlanan hastalarda profilaksi başarısız kabul edildi. Profilaksi sonlanmadan taburcu olan hastalarda profilaksi başarısı değerlendirilmedi.

FEN rehberinin antifungal profilaksi önerilerine uygunluk açısından profilaksi endikasyonu varlığı, ilaç türü, dozu, başlanma zamanı ve kesilme zamanı açısından değerlendirme yapıldı. Profilaksi rehberine uygun değilse uygunsuzluğun nedeni kayıt altına alındı.

#### **3.2.4. Antiviral profilaksi için serolojik değerlendirme gereksinimi ve profilaksi**

FEN rehberinde akut lösemi hastaları, AKHN alıcıları ve AKHN sonrası GVHH tedavisi için immünsüpresif tedavi alacak hastalarda HSV tip 1 ve/veya tip 2 IgG testinin yapılması ve test pozitif olanlarda asiklovir/valasiklovir ile antiviral profilaksi önerilmekteydi. Rehber uyumu için ilk aşamada önerilen hastalarda serolojik değerlendirme yapılıp yapılmadığı incelendi, sonrasında serolojik değerlendirme yapılanlardan seropozitif olanlara antiviral profilaksi verilip verilmediği kayıt edildi.

#### **3.2.5. Kan kültürü uygunluğu**

FEN atağı için empirik tedavi başlanmadan önce en az iki set kan kültürü (eğer santral venöz kateter mevcutsa biri kateterden olmak üzere) alınması kan kültürünün FEN rehberine uygun olarak kullanılması olarak tanımlandı.

#### **3.2.6. Galaktomannan (GM) antijeninin tarama testi olarak kullanılması**

Flukonazol profilaksisi alan veya antifungal profilaksi almayıp nötropeni süresi bir haftadan uzun olan hastalarda haftada iki defa serumda GM antijeninin test edilmesi FEN rehberine uygun kullanılması olarak tanımlandı.

#### **3.2.7. Clostridioides difficile PCR**

Günde üç veya daha fazla sulu kıvamda dışkı çıkartan hastalardan *C. difficile* PCR istenmesi FEN rehberine uygun kullanılması olarak tanımlandı.

### 3.2.8. Sitomegalovirüs (CMV) PCR

KHN yapılan hastalar ve ALL tanısı ile yüksek doz KT alan hastalarda CMV hastalığı bulgusu olmaksızın CMV PCR haftada bir istenmesi FEN rehberine uygun kullanılması olarak tanımlandı.

### 3.2.9. Empirik antibakteriyel tedavi

Ek-2’de tedavi algoritmalarında belirtilen risk faktörleri olmayan hastada piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefaperazon-sülbaktam ve sefepim monoterapisi, risk faktörleri olan hastalarda ise imipenem veya meropenem tedavisi FEN rehberine uygun empirik tedavi kabul edildi. Empirik olarak vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisin kullanan hastalarda Tablo 2.3’te belirtilen risk faktörlerine sahip (radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni varlığı hariç) olanlarda tedavi rehberine uygun kabul edildi.

### 3.2.10. Görüntüleme yöntemleri

Radyolojik incelemelerin rehber öncesi ve sonrası dönemde istenme sayıları ve kullanılma endikasyonları karşılaştırıldı. Çalışmanın retrospektif yapısı nedeni ile rehberine uygunluk açısından değerlendirme yapılmadı.

### 3.2.11. Diğer tanımlar

**Kolonizasyon:** Normalde steril olması beklenmeyen vücut bölgelerinde (deri yüzeyi, nazofarenks, trakeostomi tüpleri, yaraların kenarı veya yara kabuklarının üzeri gibi) mikroorganizmaların konakta bir inflamasyona yol açmadan bulunmasıdır.

**Kontaminasyon:** Normalde steril olması beklenen bölgelerde (Kan, Beyin omurilik sıvısı, periton sıvısı, plevral sıvı gibi) uygun kültür alım tekniklerine uyulmamasından kaynaklı enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmeyen (klinik tabloya bağlı olarak) bakteri üremesinin olmasıdır.

**De-eskalasyon:** Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi başlanan hastada kültürde dar spektrumlu antibiyotiklere duyarlı bakteri üremesi veya kültürlerde

dirençli bakteri ürememesi nedeniyle antibiyotik tedavisinin spektrumunun daraltılması olarak kabul edildi (42).

**Eskalasyon:** Empirik antibiyotik tedavisinin karbapenem dışı beta-laktam antibiyotiklerle monoterapi şeklinde başlanması ve izlemde hastanın klinik durumunun bozulması veya kültürlerde empirik tedaviye dirençli bakteri üremesi sonucu antibiyotik tedavisinin spektrumunun genişletilmesi olarak kabul edildi (42).

Şubat 2016 tarihinde son yayımlanan sepsis ve septik şok kılavuzunda ağır sepsis kavramı yer almadığı için FEN Protokolleri İzlem formunda yer alan dirençli gram pozitif enfeksiyonlar için risk faktörlerinden ağır sepsis kavramı kullanılmadı. Bu açıdan son rehberine uygun olarak sepsis ve septik şok varlığı değerlendirildi (52). Son bir ayda piperasilin-tazobaktam, kinolonlar, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler ve karbapenem kullanımı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olarak kabul edildi. Kültürde soyutlanan bakterilerde ÇİD varlığı tedavide etkili kabul edilen üç veya daha fazla antibiyotik sınıfındaki en az bir ajana direnç saptanması olarak kabul edildi (53). FEN gelişmeden önceki son üç ay içinde ÇİD bakteri ile kolonizasyon veya enfeksiyon varlığı değerlendirildi. Çalışma döneminde antimikrobiyal duyarlılık testleri “The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” v10.0 önerileri doğrultusunda uygulanmıştır (54).

**İnvaziv pulmoner aspergilloz:** Akciğerde fungal enfeksiyonla nodül, hava hilal görüntüsü veya kavite varlığı ile serumda veya BAL sıvısında GM antijen pozitifliği ve/veya solunum örneklerinde *Aspergillus* türlerinin üremesinin olması olarak tanımlandı (34).

**İnvaziv mantar enfeksiyonu:** Uygun konak faktörleri, klinik faktörler ve mikrobiyolojik faktörlerin varlığında, normalde steril olan alanlardan (mikroskopik analiz (histopatoloji, sitopatoloji ve direkt incelemede mantar formları ve ilişkili doku hasarı) veya kültürlerde mantar enfeksiyonu kanıtının olması, steril olmayan alanlardan ise klinik, radyolojik ve/veya serolojik testlerle mantar enfeksiyonuna ait invazyon kanıtının olmasıdır (34).

### 3.2.12. Antibiyotik tüketim oranlarının belirlenmesi:

Onkoloji Hastanesi'nde 1 Ocak 2016-1 Ocak 2020 tarihleri arasında erişkin hastaların yattığı servislerde FEN kılavuzlarının kullanıma girmesinden önceki ve sonraki dönemlerde antibakteriyel ve antifungal ilaçların yıllık tüketim oranları belirlenmiştir. Antibakteriyel ve antifungal tüketimi 1000 hasta-günü başına tedavi günü ("Day of therapy", DOT) olarak ifade edildi. Hesaplama için pay dozdan bağımsız olarak antibiyotik kullanım günlerinin toplamı, payda ise hasta günlerinden oluştu (55).

### 3.3. İstatiksel Analizler

Kurumsal rehber yayımlandıktan sonra FEN izlem ve tedavisinde değişiklik olup olmadığı rehber öncesi dönem ile rehber yayımlandıktan sonraki dönemde rehber uyum oranları karşılaştırılarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler yapılırken tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler için yüzde oranlar (%); sayısal değişkenler için normal dağılıma uyanlarda ortalama  $\pm$  standart sapma; normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ise ortanca, minimum (min)-maksimum (mak) değer ve çeyrekler arası aralık kullanılmıştır. Kategorik ve oransal değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher testi; sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda Student's T testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına histogram, varyasyon katsayısı, basıklık-sivrilik ve çarpıklık-asimetri değerlendirmesi, Detrended plot dağılımı, Kolmogrov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verilmiştir. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık için p değeri  $\leq 0,05$  olarak kabul edilmiş olup istatistiksel analizler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Antibakteriyel ve antifungal ilaçların tüketim hızı için hastane veri tabanından yararlanılarak 1000 hasta günü için tedavi günü ölçülmüştür. Antimikrobiyal tüketim hızlarının analizi için, OpenEpi versiyon 3.01 (<https://www.openepi.com>) kullanılmıştır. Antimikrobiyal tüketim hızlarının %95 güven aralıkları mid-P exact test ile hesaplanmıştır.

### **3.4. Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır. Araştırmaya ait etik kurul onayı GO 20/445 etik kurul numarası ile 22.05.2020 tarihinde alındı (Bakınız Ek-3).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri

FEN tanısı ile izlenen 227 hastanın ortanca yaşı 53 yıl [minimum (min):17, maksimum (mak):82] olarak saptandı. Hastaların 84'ü (%37) kadın, 143'ü (%63) erkek idi. Hastaların 175'inde (%77,1) hematolojik malignite, 49'unda (%21,6) ise solid organ malignitesi mevcuttu. Hastalardan üçünde (%1,3) ise FEN malign olmayan hastalık tedavisi için yapılan KHN sonrası gelişmişti. Hematolojik malignitelerin alt grupları incelendiğinde 50 (%28,6) hastada AML, 57 (%32,6) hastada Hodgkin dışı lenfoma (NHL), 28 (%16) hastada ALL, 27 (%15,4) hastada multiple miyelom (MM), 5 (%2,9) hastada MDS, 4 (%2,3) hastada Hodgkin lenfoma (HL), 3 (%1,7) hastada KLL ve 1 (%0,6) hastada bifenotipik lösemi görüldü. FEN gelişen 1 (%33,3) hastada aplastik anemi, 1 (%33,3) hastada myastenia gravis ve 1 (%33,3) hastada adrenolökodistrofi mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 66'sına (%29) HKHN yapıldığı belirlendi. Bu hastaların 26'sında (%39,4) allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), 40'ına (%60,6) olog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) yapıldığı görüldü. Hastalardan 91'i (%40,1) kurumsal FEN rehberi yayımlanmadan önce, 136 (%59,9) hasta ise FEN rehberi yayımlandıktan sonra FEN atağı geçirmişti. Her iki grup arasında demografik veriler (yaş, cinsiyet, hastalık-malignite tipi, KHN tipi ve yapıldığı hasta grupları) açısından fark olmadığı görüldü. Rehber yayımlanmadan önce FEN atağı geçiren süresi 86 (%94,5) hastada toplam nötropeni süresi hesaplanabildi. Rehber yayımlanmadan önce FEN atağı geçiren beş hasta nötropeniden çıkmadan öldüğü için toplam nötropeni süreleri belirlenemedi. Rehber yayımlanmadan önce nötropeni süresi hesaplanabilen hastalarda ortanca nötropeni süresi 6 (min:1, mak:70) gündü. Rehber yayımlandıktan sonra ise FEN atağı değerlendirilen 120 (%88,2) hastada toplam nötropeni süresinin hesaplanabildi. Rehber yayımlandıktan sonra FEN atağı geçiren beş hasta nötropeniden çıkmadan öldüğü, altı hasta ise nötropeniden çıkmadan taburcu edildiği için toplam nötropeni süresi belirlenemedi. Rehber yayımlandıktan sonra nötropeni süresi hesaplanabilen hastalarda ortanca nötropeni süresi 7 (min:0, mak:112) gün olarak bulundu. İki grup arasında nötropeni süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,01$ ). Nötropeni süresi dışında FEN protokolü yayımlanmadan

önce ve sonraki periyotta çalışmaya alınan hastalarda demografik ve klinik özellikler açısından farklılık bulunmadı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri**

	FEN rehberi yayımlanmadan önceki dönem (n=91)	FEN rehberi yayımlandık tan sonraki dönem (n=136)	Tüm Hastalar (n=227)	P
<b>Yaş (yıl)</b>	48,70±15,33 <sup>α</sup>	55 (17-82)*	53 (17-82)*	0,16
<b>Cinsiyet, n (%)</b>				0,71
Kadın	35 (38,5)	49 (36,0)	84 (37,0)	
Erkek	56 (61,5)	87 (64,0)	143 (63,0)	
<b>Hastalık-malignite, n (%)</b>	91 (100)	136 (100)	227 (100)	0,35
<i>Hematolojik malignite</i>	69 (75,8)	106 (77,9)	175 (7,1)	
AML	14 (20,3)	36 (34,0)	50 (28,6)	
ALL	11 (15,9)	17 (16,0)	28 (16)	
MM	8 (11,6)	19 (17,9)	27 (15,4)	
NHL	30 (43,5)	27 (25,5)	57 (32,6)	
HL	3 (4,3)	1 (0,9)	4 (2,3)	
MDS	2 (2,9)	3 (2,8)	5 (2,9)	
KLL	0 (0,0)	3 (2,8)	3 (1,7)	
Bifenotipik lösemi	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,6)	
<i>Solid tümör</i>	22 (24,2)	27 (19,9)	49 (21,6)	
<i>Malign olmayan durumlar</i>	0 (0,0)	3 (2,2)	3 (1,3)	

\*Ortanca, minimum- maksimum, <sup>α</sup> Ortalama, Standart sapma



**Tablo 4.1. Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri (Devamı)**

	FEN rehberi yayımlanmadan önceki dönem (n=91)	FEN rehberi yayımlandıktan sonraki dönem (n=136)	Tüm Hastalar (n=227)	P	
<b>KHN, n (%)</b>	22 (100,0)	44 (100,0)	66 (100,0)	0,21	
<i>Allojenik KHN</i>	11 (50,0)	15 (34,1)	26 (39,4)		
Hematolojik malignite	11 (100,0)	15 (100,0)	26 (100,0)		
AML	5 (45,5)	6 (40,0)	11 (42,3)		
ALL	3 (27,3)	7 (46,7)	10 (38,5)		
NHL	2 (18,2)	1 (6,7)	3 (11,5)		
MDS	1 (9,1)	1 (6,7)	2 (7,7)		
<i>Otolog KHN</i>	11 (50,0)	29 (65,9)	40 (60,6)		
Hematolojik malignite	11 (100,0)	28 (96,5)	39 (97,5)		
MM	7 (63,6)	16 (57,1)	23 (59,0)		
NHL	2 (18,2)	10 (35,7)	12 (30,8)		
HL	2 (18,2)	1 (3,6)	3 (7,7)		
AML	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (2,6)		
<i>Malign olmayan durumlar</i>	0 (0,0)	1 (3,5)	1 (2,5)		
<b>Nötropeni süresi,</b>					0,01
Nötropeni süresi, gün (Ortanca, min-max)	6,00 (1-70)	7 (0-112)	7 (0-112)		
Nötropeniden çıkmadan ölen veya taburcu olan hasta sayısı (n, %) ve nötropeni süresi, gün (Ortanca, min-max)	5 (5,5) 17,00 (4-42)	16 (11,8) 9,00 (2-101)	21 (9,3) 10 (2-101)		0,54

Min: minimum; max: maksimum, KHN: Kök hücre nakli

## 4.2. Hastalarda antimikrobiyal profilaksi kullanım özellikleri ve uygunlukları

### 4.2.1 Antibakteriyel profilaksisi

Çalışmaya alınan 227 hastadan 5'inde (%2,2) veri yetersizliği (dört hastada gerçekleşen nötropeni süresi belirlenemediği ve bir hastada profilaksi başlanma tarihi belirlenmediği için) ve 10 (%4,4) hasta FEN geliştiğinde halihazırda sistemik antibiyotik tedavisi altında olduğu için antibakteriyel profilaksi uygunluk değerlendirmesinin dışında bırakıldı. Değerlendirmeye alınan hastalardan rehber yayımlanmadan önce FEN gelişen 86 hastadan 39'unda (%45,3) rehber yayımlandıktan sonra FEN gelişen 126 hastadan ise 70'inde (%55,6) levofloksasin kullanılmıştı ( $p=0.14$ ). Rehber öncesi dönemde 39 hastadan 33'ünde (%84,6) rehber sonrası dönemde ise 70 hastadan 61'inde (%87,1) levofloksasin profilaksisi endikasyonu mevcuttu. Levofloksasin dozu tüm hastalarda rehber önerisine uygundu. Rehber öncesinde antibakteriyel profilaksi endikasyonu olan 33 hastadan 11'inde (%33,3) rehber önerilerine tam uyum (endikasyon, antibakteriyel ilaç türü, ilaç dozu, başlama ve sonlandırma zamanı) saptanırken, rehber sonrası FEN gelişen hastalarda tam uyum 61 hastadan 25'inde (%41,0) mevcuttu ( $p=0,53$ ) (Tablo 4.2.).

Antibakteriyel profilakside rehber uyumsuzluk nedenleri 36 hastada (%38,7) endikasyon olmamasına rağmen profilaksi verilmesi, 21 hastada (%22,6) endikasyon olmasına rağmen profilaksi verilmemesi, 32 hastada (%34,4) başlama zamanının uygun olmaması, dokuz hastada (%9,7) sonlandırma zamanının uygun olmaması ve dokuz hastada (%9,7) FEN nedeni ile sistemik antibakteriyel tedavi başlanmasına rağmen levofloksasin profilaksisine devam edilmesi olarak saptandı. Beş (%5,4) hastada ise hem profilaksiye başlanma zamanı hem de sonlandırma zamanı rehber uyumsuzdu. Rehber uyumsuzluk nedenleri arasında rehber öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,76$ ) (Tablo 4.2).

FEN nedeniyle başlanan sistemik antibakteriyel tedavi tamamlandığında nötropeniden çıktığı için antibiyotik profilaksisinin tekrar başlanma endikasyonu

olmayan 44 hastadan 11'ine (%25,0) tekrar levofloksasin başlandığı belirlendi. Rehber öncesi ve sonrası dönemler arası bu açıdan fark saptanmadı (p=0,77).

**Tablo 4.2. FEN hastalarında antibiyotik profilaksisi kullanımı ve uyumsuzluk nedenleri\***

	Rehber yayımlanmadan önceki dönem (n=86)	Rehber yayımlandıktan sonraki dönem (n=126)	Toplam (n=212)	P
Antibakteriyel profilaksi kullanan hasta sayısı, n (%)	39 (45,3)	70 (55,6)	109 (51,4)	0,14
Antibakteriyel profilaksi süresi, - Rehber uyumlu kullanılan profilaksilerde süre, gün	11,5 (7-21)**	10,4±4,23 <sup>a</sup>	10,74 ±4,14 <sup>a</sup>	0,51
- Rehber uyumsuz kullanılan profilaksilerde süre, gün (Ortanca, min-max)	8 (0-41)	14 (2-48)	11,0 (0-48)	0,24
Antibakteriyel profilaksi endikasyonu olan hasta sayısı, n (%)	33 (38,4)	61 (48,4)	94 (44,3)	0,14
Rehber önerilerine uygun olarak profilaksi kullanan hasta sayısı, n (%)	11 (33,3)	25 (41,0)	36 (38,3)	0,53

\*15 hasta (rehber öncesi 5, rehber sonrası 10 hasta) değerlendirmeye alınmamıştır.

\*\*Ortanca, minimum- maksimum, <sup>a</sup>Ortalama, Standart sapma

**Tablo 4.2.** FEN hastalarında antibiyotik profilaksisi kullanımı ve uyumsuzluk nedenleri (Devamı) \*

	Rehber yayımlanmadan önceki dönem (n=86)	Rehber yayımlandıktan sonraki dönem (n=126)	Toplam (n=212)	P
Rehbere uyumsuzluk nedenleri; hasta sayısı, n (%)	33	60	93	0,76
- Endikasyon olmamasına rağmen profilaksi verilmesi	12 (36,4)	24 (40,0)	36 (38,7)	
- Endikasyon olmasına rağmen profilaksi verilmemesi	6 (18,2)	15 (25,0)	21 (22,6)	
- Uygun olmayan süre**	15 (45,4)	21 (35,0)	36 (38,7)	
- FEN nedeni ile sistemik antibakteriyel tedavi başlanmasına rağmen profilaksiye devam etme	4 (12,1)	5 (8,3)	9 (9,7)	

\*15 hasta (rehber öncesi 5, rehber sonrası 10 hasta) değerlendirmeye alınmamıştır.

\*\* FEN nedeniyle sistemik antibakteriyel tedavi başlanmasına rağmen kesilmeyen hastalar uygunsuz sonlanma zamanı şeklinde bu grupta yer almaktadır.

#### 4.2.2. Antifungal profilaksi

Çalışma kapsamında incelenen 227 hastadan 100'ünde (%44,1) primer profilaksi endikasyonu varken, yedisinde (%3,1) geçirilmiş küf mantarı enfeksiyonu nedeni ile sekonder profilaksi endikasyonu mevcuttu. Primer profilaksi endikasyonu olan 30 (%30,0) hasta için rehber önerisi posakonazol profilaksisiyken, 70 (%70,0) hastada flukonazol profilaksisiydi.

Antifungal profilaksi kullanımına bakıldığında 13 (%5,7) hasta eş zamanlı antifungal tedavi altında olduğundan (rehber öncesi 7 hasta, rehber sonrası 6 hasta) ve dokuz (%4,0) hasta veri yetersizliği nedeniyle antifungal profilaksi kullanımı açısından değerlendirmeye alınmadı. Değerlendirme yapılan hastalardan rehber yayımlanmadan önce FEN gelişen 80 hastadan 36'sında (%45,0) rehber yayımlandıktan sonra FEN gelişen 125 hastadan ise 76'sında (%60,8) antifungal profilaksi kullanılmıştı ( $p=0.027$ ). Rehber öncesi dönemde 36 hastadan 33'ünde (%91,7) rehber sonrası dönemde ise 76 hastadan 74'ünde (%97,3) antifungal profilaksi endikasyonu mevcuttu. Rehber öncesi dönemde antifungal profilaksi endikasyonu olan 33 hastadan yedisinde (%21,2) rehber önerilerine tam uyum (endikasyon, antifungal ilaç türü, ilaç dozu, başlama ve sonlandırma zamanı) saptanırken, rehber sonrası FEN gelişen hastalarda tam uyum 74 hastadan sekizinde (%10,8) mevcuttu ( $p=0,19$ ) (Tablo 4.3).

Antifungal profilaksidede rehber uyumsuzluk nedenleri; sekiz hastada (%8,2) endikasyon olmamasına rağmen profilaksi verilmesi, üç hastada (%3,1) endikasyon olmasına rağmen profilaksi verilmemesi, 11 hastada (%11,2) uygun olmayan antifungal ilaç ile profilaksi (üç hastada flukonazol önerilirken posakonazol, yedi hastada posakonazol önerilirken flukonazol, bir hastada posakonazol önerilirken posakonazol ve flukonazolün eş zamanlı) verilmesi, 4 hastada (%4,1) rehber uyumsuz olmayan doz kullanımı, 72 hastada (%73,5) uygunsuz süre olarak belirlendi. Otuz (%30,6) hastada profilaksinin hem başlangıç ve hem de sonlandırma zamanının rehber uyumsuz olduğu görüldü. Rehber uyumsuzluk nedenleri arasında rehber öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0,11$ ) (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3. FEN hastalarında antifungal profilaksi kullanımı ve uyumsuzluk nedenleri\***

	Rehber yayımlanma dan önceki dönem (n=80)	Rehber yayımlandık tan sonraki dönem (n=125)**	Toplam (n=205)	p
Antifungal profilaksi kullanan hasta sayısı, n (%)	36 (45,0)	76 (60,8)	112 (54,6)	0,027
Antifungal profilaksi endikasyonu olan hasta sayısı, n (%)	33 (41,3)	74 (59,2)	107 (52,2)	0,012
Rehber önerilerine uygun olarak antifungal profilaksi kullanan hasta sayısı, n (%)	7 (21,2)	8 (10,8)	15 (14,1)	0,19
Antifungal profilaksi süresi				
- Rehber uyumlu kullanılan profilaksilerde süre, gün (Ortalama± SD)	15 ±4,28	16,38 ±4,65	15,73± 4,38	0,56
- Rehber uyumsuz kullanılan profilaksilerde süre, gün (Ortanca, min-max)	20,5 (3-55)	23,0 (4-81)	23 (3-81)	0,21

\*22 hasta (rehber öncesi 11, rehber sonrası 11) değerlendirmeye alınmamıştır.

**Tablo 4.3. FEN hastalarında antifungal profilaksi kullanımı ve uyumsuzluk nedenleri (Devamı)\***

	Rehber yayımlanma dan önceki dönem (n=80)	Rehber yayımlandık tan sonraki dönem (n=125)	Toplam (n=205)	p
Rehbere uyumsuzluk nedenleri, n (%)	29	69	98	0,11
- Endikasyon olmamasına rağmen profilaksi verilmesi,	3 (10,3)	5 (7,2)	8 (8,2)	
- Endikasyon olmasına rağmen profilaksi verilmemesi,	0 (0,0)	3 (4,3)	3 (3,1)	
- Uygun olmayan ajan ile profilaksi,	5 (17,2)	6 (8,7)	11 (11,2)	
• Flukonazol önerilirken posakonazol profilaksisi	1 (20,0)	2 (33,3)	3 (27,3)	
• Posakonazol önerilirken flukonazol profilaksisi	3 (60,0)	4 (66,7)	7 (63,6)	
• Flukonazol ve posakonazol birlikte verilen	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	
- Uygunsuz doz	3 (10,3)	1 (1,4)	4 (4,1)	
- Uygunsuz süre	18 (62,1)	54/78,3)	72 (73,5)	
Rehbere uygun antifungal profilaksi verilen hasta sayısı, (n)	7	8	15	
- Profilaksi başarılı, n (%)	3 (42,9)	5 (62,5)	8 (53,3)	0,61
Antifungal profilaksi verilen hasta sayısı, (n)	36	76	112	
- Profilaksi başarılı, n (%)	26 (72,2)	56 (72,4)	82 (73,2)	0,83

\*22 hasta (rehber öncesi 11, rehber sonrası 11) değerlendirmeye alınmamıştır.

Sekonder antifungal profilaksi endikasyonu olan hastaların beşinde sekonder profilaksi amacıyla vorikonazol verildiği, bir hastada sekonder profilaksi amacıyla mikafungin verildiği ve bir hastada sekonder profilaksi amacıyla posakonazol verildiği görüldü. FEN geliştiği sırada bifenotipik lösemi nedeniyle KT başlanan bir hastada ise flukonazol ve posakonazolün birlikte verildiği görüldü. Rehberine uygun antifungal profilaksi alıp profilaksi süresinin hesaplabildiği hastalarda; antifungal

profilaksi süresinin ortalama  $15,73 \pm 4,38$  gün olduğu belirlendi. Rehber yayımlanmadan önceki dönemde bu süre ortalama  $15 \pm 4,28$  günken, rehber sonrası dönemde ortalama  $16,38 \pm 4,65$  gün idi ( $p=0,56$ ). Antifungal profilaksinin başarısı açısından her iki dönem arasında bir farklılık bulunamadı (Tablo 4.3).

#### **4.2.3. Antiviral profilaksi**

İncelenen 227 hastanın 84'ünde (%37,0) FEN rehberine göre HSV tip 1 ve tip 2 açısından serolojik inceleme ve sonucuna göre antiviral profilaksi değerlendirmesinin yapılmasının gerektiği belirlendi. Bunlardan 57'sinde (%67,9) HSV serolojisini belirlemeye yönelik test yapıldığı, 27'sinde (%32,1) ise test yapılmadığı saptandı. Test yapılan hastaların tümünde HSV tip 1 ve/veya HSV tip 2 IgG'nin pozitif olduğu görüldü. Bu hastalardan 57'sinden, 49'unda (%86,2) antiviral profilaksi verildiği ve 8'inde (%14,0) antiviral profilaksi verilmediği görüldü ( $p=0,41$ ) (Tablo 4.4.)



**Tablo 4.4. FEN hastalarında antiviral profilaksi kullanımı**

	Rehber öncesi	Rehber sonrası	Total	P
<b>Antiviral (HSV Tip 1 ve 2) profilaksi için serolojik değerlendirme gereken hasta sayısı, n (%)</b>	29	55	84	0,41
<b>Seroloji incelenen</b>	18 (62,1)	39 (68,4)	57 (67,9)	
HSV tip 1-2 IgG pozitif	18 (100,0)	38 (98,2)	57 (100,0)	
Profilaksi verilen	17 (94,4)	32 (82,1)	49 (86,2)	
Profilaksi verilmeyen	1 (5,6)	7 (17,9)	8 (14,0)	
Seroloji negatif	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Seroloji Test edilmeyen</b>	11 (37,9)	16 (29,1)	27 (32,1)	

### 4.3. Hastalarda Laboratuvar Tarama ve Tanı Testlerinin kullanımı

#### 4.3.1. Kan kültürü

Febril nötropeni atağı sırasında 227 hastadan 223'ünde (%98,2) kan kültürü alındığı görüldü. Kan kültürü alınanlardan 223 hastadan 147'sinde sadece periferik venden kan kültürü alındığı, 76'sında eş zamanlı periferik venden ve santral venöz kateterden kan kültürü alındığı görüldü. Sadece periferik venden kan kültürü alınanların 86'sında (%58,5) bir set kan kültürü alındığı, 61 (%41,5) hastada ise sadece bir aerob kan kültür şişesi alındığı görüldü. Rehber öncesi dönemde sadece periferik venden kan kültürü alınan 63 hastadan, 20'sinde (%31,7) bir set kan kültürü alındığı, 43 hastada (%68,3) sadece bir aerob kan kültür şişesi alındığı görüldü. Rehber sonrası dönemde sadece periferik venden kan kültürü alınan 84 hastadan 66'sında (%78,6) bir set kan kültürü alındığı, 18'inde (%21,4) ise sadece bir aerob kan kültürü şişesi alındığı görüldü. Rehber öncesi ve sonrası dönem

karşılaştırıldığında önerildiği şekilde kan kültürü alma oranı rehber öncesi %2,2 rehber sonrası %25,0 görüldü ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.5. FEN hastalarında kan kültürlerinin alınma yeri ve kan kültürü sayısına göre dağılımı**

n, %	Rehber öncesi (n=91)	Rehber sonrası (n=136)	p
SVK kateteri olan hasta sayısı	36 (39,6)	63 (46,3)	0,31
SVK'dan ve periferik venden birer adet kan kültürü	25 (69,4)	14 (22,2)	<0,001
SVK'dan ve periferden birer set kan kültürü	2 (5,6)	34 (54,0)	<0,001
Sadece SVK'dan kan kültürü	0 (0,0)	0 (0,0)	-
İki adet kan kültürü	0 (0,0)	0 (0,0)	-
İki set kan kültürü	1 (1,1)	0 (0,0)	-

\*SVK; santral venöz kateter

#### 4.3.2. Galaktomannan antijeni

FEN rehberi önerilerine göre çalışmaya dahil edilen 227 hastadan hematolojik malignitesi olan veya KHN yapılan 84 hastada galaktomannan (GM) antijeni ile periyodik takip endikasyonu mevcuttu. Bunlardan 65'ine (%77,4) serum GM antijeni takibi yapıldığı, 19'una (%22,6) endikasyon olmasına rağmen takip yapılmadığı görüldü. Dönemlere göre bakıldığında, rehber öncesi serum GM antijeni takip endikasyonu olan 35 hastadan, 28'ine (%80,0) takip yapıldığı, 7'sine (%20,0) takip yapılmadığı ve rehber sonrası serum GM antijeni takip endikasyonu olan 49 hastadan, 37'sine (%75,5) takip yapıldığı, 12'sine (%24,5) ise takip yapılmadığı görüldü. Dönemler arası takip uygunluğu açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=0,63$ ). Hastalardan 84'ünde (%40) endikasyon yokken takip yapıldığı görüldü. Rehber öncesi dönemde endikasyon yokken 35 hastada, rehber sonrası dönem endikasyon yokken 49 hastada takip yapıldığı görüldü. Dönemler arası istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=0,78$ ) (Tablo 4.6.)

### 4.3.3. Sitomegalovirüs Polimeraz Zincir Reaksiyonu (CMV-PCR)

CMV PCR'ın tarama veya takip amaçlı kullanım endikasyonu olan 102 hastadan, 90'ında (%88,2) takip yapıldığı, 12'sinde (%11,8) takip yapılmadığı görüldü. Rehber öncesi dönemde endikasyonu olan üçünde (%7,5) hastada takip yapılmazken ve rehber sonrası dönemde endikasyonu olan dokuzunda (%14,5) hastada takip yapılmadığı ve CMV PCR testinin tarama amaçlı uygun kullanılma oranının dönemler arası benzer olduğu görüldü ( $p=0,36$ ). CMV PCR'ın kullanılma endikasyonunun olmadığı dönemde 17 hastada kullanıldığı görüldü. Rehber öncesi dönemde 13 (%25,0) hastada takip yapılırken, rehber sonrası dönemde 4 (%7,5) hastada takip yapıldığı ve rehber sonrası dönemde bu açıdan uygunluğun istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,01$ ) (Tablo 4.6.)

### 4.3.4. Clostridiodes difficile PCR

Hastaların 68'inde (%30) ishal geliştiği ve bunlardan 61'inde (%89,7) *C.difficile* toxin B PCR istendiği görüldü. *C.difficile* toxin b PCR istenen 61 hastadan 2'sinde (%3,3) pozitiflik saptandığı görüldü. Her iki dönemde de birer pozitiflik görüldü.

### 4.3.5. Karbapeneme dirençli *Enterobacterales* (KRE) taraması

Rehberde FEN gelişen tüm hastalardan 48 saat içinde rektal KRE taraması önerilmesine rağmen 29 (%12,8) hastada tarama yapıldığı, üçünde (%10,8) pozitiflik olduğu görüldü. Her üç hastada da KRE taramasında OXA-48 pozitifliği saptanmıştı. Bu konudaki öneri rehber ile beraber gündeme gelmesi nedeni ile rehber öncesi dönem ile karşılaştırma yapılamadı.

**Tablo 4.6. FEN hastalarında serumda galaktomannan antijeni ve CMV PCR kullanımı**

	Rehber öncesi hastalar (n=91)	Rehber sonrası Hastalar (n=136)	Toplam (n=227)	P
<b>Hematolojik malignitesi olanlardan FEN öncesi veya sonrasında serum galaktomannan antijen takip endikasyonu olan hasta sayısı, n (%)</b>	35	49	84	0,63
Serum galaktomannan antijen takibi yapılan	28 (80)	37 (75,5)	65 (77,4)	
<b>Hematolojik malignitesi olanlardan FEN öncesi veya sonrasında serum galaktomannan antijen takip endikasyonunun olmadığı dönemde</b>				0,78
Serum galaktomannan antijen takibi, yapılan hasta sayısı, n	35	49	84	
<b>CMV PCR'ın tarama veya takip amaçlı kullanılma endikasyonunun olduğu dönemde takip yapılan hasta sayısı, n (%)</b>	37 (92,5)	53 (85,5)	90 (88,2)	0,35
<b>CMV PCR için takip endikasyonunun olmadığı dönemde takip yapılan hasta sayısı, n</b>	13	4	17	-

#### 4.4. Hastalarda Görüntüleme ve Tanı Yöntemlerinin Kullanımı

##### 4.4.1. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Febril nötropenisi olan hastaların 89'una (%39,2) toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildiği ve toraks BT'nin çekildiği FEN gününün ortanca 6 (min:1, max:17) gün olduğu görüldü. Rehber öncesi ve sonrası dönemde toraks BT'nin çekildiği FEN günü açısından fark olmadığı görüldü ( $p=0,51$ ). Toraks BT çekilen 89 hastadan, 60 (%67,4) tanesine devam eden ateş nedeniyle çekildiği, 26'sına (%29,2) solunum semptomları nedeniyle çekildiği, ikisine (%2,2) pozitif serum GM antijeni sonucu nedeniyle çekildiği ve bir (%1,1) hastaya ise malignite evrelemesi-kontrol amaçlı çekildiği saptandı. Toraks BT endikasyonları açısından dönemler arası fark görülmedi ( $p=0,4$ ). Toraks BT çekilen hastalardan sözel sonucuna sistemden ulaşılabilen 18 hastadan, 9'unda (%50) invaziv fungal hastalıkla uyumlu pulmoner nodüller olduğu, 3'ünde (%16,7) izole buzlu cam alanlarıyla uyumlu bulguların olduğu, üçünde (%16,7) nonspesifik bulguların olduğu, birinde (%5,6) halo bulgusunun olduğu ve ikisinde (%11,1) birden fazla bulgu olduğu saptandı. Sözel sonuçlar neticesinde 14 hastaya antifungal tedavi başlandığı anlaşıldı. Sözel sonuçlardan invaziv fungal hastalıkla uyumlu pulmoner nodüllerin olduğu iki hastadan bronkoskopi istendiği ve bir tanesine bronkoskopi yapıldığı belirlendi. Toraks BT'lerden 88'inin (%98,9) raporlandığı görüldü. Resmi rapor yazılan 88 hastadan, 47'sinde (%52,8) invaziv fungal enfeksiyon açısından tipik bulgular olmadığı ve BT'de belirli bir hastalığa özgü olmayan bulguları olduğu raporlanmıştı. Toraks BT'lerin 25'inde (%28,1) buzlu cam alanlarının varlığı rapor edilmişti. Sözel sonuçta invaziv fungal enfeksiyonla uyumlu nodülleri olan iki hastadan birinde resmi sonucun fungal enfeksiyona özgül olmayan bulgular lehine yorumlanması ve bir tanesinde ise buzlu cam alanıyla uyumlu bulgu olması nedeniyle sözel sonuçla başlanan antifungal tedavinin kesildiği görüldü. Sözel sonuç veya resmi rapor neticesinde 10 hastada bronkoskopi istendiği, bunların dokuz tanesinde bronkoskopi yapıldığı görüldü. Toraks BT'nin raporlanma süresi ortanca 3 (min:0, max:16) gündü ve dönemler arası fark saptanmadı ( $p=0,1$ ) (Tablo 4.7.)

#### 4.4.2. Paranasal BT

Hastaların 52'sinde (%22,9) ve FEN gelişikten sonra ortalama 6 (min:1-mak:17) gün sonra çekildiği belirlendi. Rehber öncesi ve sonrası dönemde paranasal BT'nin çekildiği FEN günü açısından fark olmadığı belirlendi (p=0,06). Paranasal BT çekilen 52 hastadan, 46'sına (%88,5) devam eden ateş nedeniyle, beşine (%9,6) solunum semptomları nedeniyle ve bir hastaya (%1,9) kontrol amaçlı çekildiği saptandı

**Tablo 4.7. FEN hastalarında toraks BT kullanımı**

	Rehber öncesi (n=91)	Rehber sonrası (n=136)	Tüm hastalar (n=227)	p değeri
Toraks BT, n (%)	35 (38,5)	54 (39,7)	89 (39,2)	0,85
FEN sonrası toraks BT çekilme süresi, gün (Ortanca, min-max)	6 (1-17)	6 (1-17)	6 (1-17)	0,51
Toraks BT endikasyon, n (%)	35	54	89	0,4
- Devam eden ateş	22 (62,9)	38 (70,4)	60 (67,4)	
- Solunum Semptomları	12 (34,3)	14 (25,9)	26 (29,2)	
- Pozitif Galaktomann antijeni	0 (0,0)	2 (3,7)	2 (2,2)	
- Evreleme/Kontrol amaçlı	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Toraks BT'nin raporlandığı hasta sayısı, n (%) ve raporlanma süresi, gün (Ortanca, min-max)	35 4 (1-16)	53 3 (0-15)	88 (100) 3 (0-16)	0,1

Paranasal BT'nin rapor süresi ortalama 15 (min:0, max:179) gündü. Rehber öncesi dönemde paranasal BT'nin resmi raporlanma süresi ortalama 23 (min:4,

max:179) günken, rehber sonrası dönemde ortanca 10 (min:0, max:65) gün içinde raporlanmıştı (p=0,004). FEN reberi sonrası dönemde paranazal BT'lerin daha erken raporlandığı saptandı. Paranazal BT'lerin 29'unda (%55,9) tek bir hastalığa özgün olmayan bulgular, 21'inde (%40,4) normal bulgular, bir (%1,9) hastada sinüs duvarlarında kalınlaşma ve bir (%1,9) hastada fungal sinüzitle uyumlu olabilecek bulgular raporlanmıştı. FEN hastalarında paranazal BT kullanımıyla ilgili rehber öncesi ve sonrası döneme ait özellikler tablo 4.8'da sunulmuştur.

**Tablo 4.8. FEN hastalarında paranazal BT kullanımı**

	Rehber öncesi (n=91)	Rehber sonrası (n=136)	Tüm hastalar (n=227)	P değeri
Paranazal BT, n (%)	20 (22,0)	32 (23,5)	52 (22,9)	0,79
FEN sonrası paranazal BT çekilme süresi, gün (Ortanca, min-mak)	5 (1-10)	6 (2-17)	6 (1-17)	0,06
Paranazal BT endikasyon, n (%)				0,22
Devam eden ateş	16 (80,0)	30 (93,8)	46 (88,5)	
Sinüzit bulguları	3 (15,0)	2 (6,3)	5 (9,6)	
Kontrol amaçlı	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Paranazal BT'nin raporlandığı hasta sayısı, n (%) ve raporlanma süresi, gün (Ortanca, min-mak)	20 23 (4-179)	31 10 (0-65)	51 15 (0-179)	0,004

#### 4.4.3. Diğer görüntülemeler

##### 4.4.3.1. Abdominal Ultrasonografi

Toplam 21 (%9,3) hastaya FEN atağı sırasında abdomen ultrasonografi (USG) yapılmıştı. Bunların 17'sinde (%81) nötropenik enterokolit şüphesi ile iki hastadan (%9,5) ise hepatosplenik kandidiyazis (HSC) şüphesi ile batın USG istenmişti. Abdomen USG'nin nötropenik enterokolit şüphesi nedeniyle çekildiği hasta grubunda iki hastanın tedavisinin enterokolit bulguları saptanması üzerine

yeniden düzenlendiği görüldü. Abdomen USG çekilen hastalardan nötropenik enterokolit şüphesi olan bir hastaya USG sonucunda patoloji saptanmaması sonrasında abdomen BT çekildiği görüldü. Bu hastada abdomen BT sonucunda da akut patoloji olmadığı görüldü. Bu hasta dışında abdomen USG çekilmeksizin 21 (%9,3) hastaya doğrudan abdomen BT çekildiği; 15'inde (%71,4) nötropenik enterokolit, ikisinde (%9,5) ise hepatosplenik kandidiyazis şüphesi nedeniyle BT istenmişti. İki hastada ise (%9,5) devam eden ateş sırasında enfeksiyöz odak arama amaçlı BT istemi yapılmıştı. Nötropenik enterokolit şüphesiyle abdomen BT çekilen hastalardan, altısında kolitle uyumlu bulgular üç tanesinde ise nötropenik enterokolitle uyumlu bulgular raporlanmıştı. Abdomen BT yapılan hastalardan bir tanesinde ise intestinal perforasyonla uyumlu olabilecek bulgular saptandığı görüldü. FEN rehberi yayımlanmadan önce ve sonraki dönemler karşılaştırıldığında abdominal USG yapılma sayısında rehber öncesi dönemde daha fazla olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görüldü ( $p=0,009$ ) (Tablo 4.9.)

#### ***4.4.3.2. Yüzeysel cilt USG***

Yüzeysel cilt USG yapılan yedi (%3,1) hastadan üçünde (%42,9) tromboflebit, üçünde (%42,9) abse-koleksiyon ve bir (%14,3) hastada ise selülit şüphesi nedeniyle USG istendiği belirlendi. Tromboflebit şüphesi olan üç hastadan ikisinde tromboflebitle uyumlu bulgular, bir tanesinde ise selülitte uyumlu bulgular raporlanmıştı. Abse-koleksiyon şüphesi olan üç hastadan birinde abse-kolleksiyonla uyumlu bulgu ve birinde de selülitte uyumlu bulgular raporlanmıştı. Selülit şüphesi olan bir hastada ise USG'de tromboflebitle uyumlu bulgu olduğu görüldü. Perianal USG'nin dört (%1,8) hastadan ikisinde perianal kızarıklık, bir hastada endurasyon ve hassasiyet, bir hastada ise fistül şüphesi ile yapıldığı görüldü. Bu hastalardan birinde abse-kolleksiyonla uyumlu bulgular raporlandığı ancak tedavi değişikliği veya ek görüntüleme yapılmadığı, bir hastada ise abse-kolleksiyonla uyumlu bulgular rapor edilmesi üzerine antibiyotik tedavisinin kapsamı genişletilerek fistül şüphesi nedeniyle anal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istendiği saptandı. Anal MRG sonucunda fistül bulguları raporlanmıştı. Perianal USG yapılmaksızın perianal kızarıklık nedeniyle anal MRG çekilen üç hastadan birinde selülitte bir diğer hastada ise fistül raporlanmıştı. (Tablo 4.10.)



#### 4.4.3.3. Ekokardiyografi (EKO)

Hastaların dokuzunda (%4) Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) veya Transözefagiyal Ekokardiyografi (TÖE) yapıldığı; bunların yedisinin (%77,8) kan kültüründe endokardit etkeni olabilecek mikroorganizmalar üremesi nedeniyle istendiği, ikisinin ise (%22,2) devam eden uzamış ateş nedeniyle istendiği görüldü. TTE veya TÖE yapılan hastaların hiçbirinde endokarditle uyumlu EKO bulguları raporlanmamıştı. (Tablo 4.10.)

#### 4.4.3.4. Bronkoskopi

Toraks BT'de enfeksiyon ile uyumlu bulguları olan 10 hastanın takip notlarında bronkoskopi yapılmasının önerildiği ve bunların dokuz tanesine bronkoskopi yapıldığı görüldü. Rehber öncesi ve sonrası dönemde toraks BT'de enfeksiyon ile uyumlu olabilecek lezyonlar saptanan hastalardan bronkoskopi istenme ve bronkoskopi yapılma oranlarında dönemler arası fark görülmedi ( $p=0,4$ )

Bronkoskopi yapılan hastalardan, hepsinde bronkoalveolar lavaj sıvısından aerob kültür gönderildiği, sekizinde mantar kültürü, yedisinde GM antijeni, sekizinde tüberküloz tanı paneli, dört tanesinde PCP direk florans antikör (DFA) testi ve üç tanesinde sitolojik inceleme gönderildiği belirlendi. BAL sıvısı aerob kültüründe bir hastada *Candida krusei* üremesi (eş zamanlı mantar kültüründe üreme yok), bir hastada *Enterococcus faecium* ve *Staphylococcus epidermidis* üremesi rapor edilmişti. BAL sıvısında mantar kültüründe sadece bir hastada *Aspergillus flavus* ürettiği görüldü. BAL sıvısında GM antijen testi yapılan 7 hastadan sadece birinde sonuç 1,0 olarak rapor edilirken diğerlerinde normal sınırlar içindeydi. BAL sıvısında yapılan tetkiklerde invziv aspergilloz lehine bulgular saptanan her iki hastaya da antifungal tedavi başlandığı görüldü.

BAL sıvısı tüberküloz tanı paneli gönderilen hastaların tümünde tüberküloz tanı panelinin negatif olduğu görüldü. BAL sıvısı PCP DFA gönderilen dört hastanın hepsine DFA'nın negatif olduğu görüldü. BAL sitoloji gönderilenlerde nonspesifik bulgular gözlemlendiği saptandı. Tablo 4.4.3'te FEN hastalarında diğer (toraks ve

paranasal BT dışı) görüntüleme ve tanı yöntemlerinin kullanımı sunulmuştur (Tablo 4.10.).

**Tablo 4.9. FEN hastalarında abdominal görüntüleme yöntemlerinin kullanımı**

Hasta sayısı, n (%)	Rehber öncesi (n=91)	Rehber sonrası (n=136)	Tüm hastalar (n=227)	P
Abdomen USG	14 (15,4)	7 (5,1)	21 (9,3)	0,009
Abdomen USG endikasyon	14	7	21	1,0
Nötropenik enterokolit şüphesi	11 (78,6)	6 (85,7)	17 (81)	
HSC şüphesi	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (9,5)	
Nonspesifik nedenler	1 (7,1)	1 (14,3)	2 (9,5)	
Abdomen BT	8 (8,8)	13 (9,6)	21 (9,3)	0,85
Abdomen BT endikasyon,	8	13	21	0,88
Nötropenik enterokolit şüphesi	6 (75,0)	9 (69,2)	15 (71,4)	
HSC şüphesi	0 (0,0)	2 (15,4)	2 (9,5)	
Odak arama	1 (12,5)	1 (7,7)	2 (9,5)	
Nonspesifik nedenler	1 (12,5)	1 (7,7)	2 (9,5)	

USG: ultrasonografi; BT: Bilgisayarlı Tomografi, HSC: Hepatosplenik kandidiyaz

**Tablo 4.10. FEN hastalarında diğer görüntüleme ve tanı yöntemlerinin kullanımı**

Hasta sayısı, n (%)	Rehber öncesi (n=91)	Rehber sonrası (n=136)	Tüm hastalar (n=227)	P
Cilt USG	0 (0,0)	7 (5,1)	7 (3,1)	0,044
Cilt USG endikasyon	-	7	7	-
Tromboflebit şüphesi		3 (42,9)	3 (42,9)	
Abse-koleksiyon şüphesi		3 (42,9)	3 (42,9)	
Selülit şüphesi		1 (14,3)	1 (14,3)	
Perianal USG	3 (3,3)	1 (0,7)	4 (1,8)	0,35
Perianal USG endikasyon	3	1	4 (100)	-
Perianal kızarıklık	1 (33,3)	1 (100)	2 (50,0)	
Endurasyon-hassasiyet	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (25,0)	
Fistül şüphesi	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (25,0)	
TTE/TÖE	5 (5,5)	4 (2,9)	9 (4,0)	0,49
TTE/TÖE endikasyon	5 (100)	4 (100)	9 (100)	0,17
Kültür üremesi ile	5 (100)	2 (50,0)	7 (77,8)	
Devam eden ateş	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (22,2)	
Anal MRG	3 (3,3)	1 (0,7)	9 (4,0)	0,30
Anal MRG endikasyon	3	1	4	1,0
Perianal kızarıklık	2 (66,7)	1 (100)	3 (75,0)	
Fistül şüphesi	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (25,0)	
Bronkoskopi	6 (6,6)	3 (2,2)	9 (4,0)	0,16

USG: Ultrasonografi; TTE: Transtorasik Ekokardiyografi; TÖE: Transözefagiyal Ekokardiyografi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

#### **4.5. Hastalarda çok ilaca dirençli bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri**

Çok ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu açısından risk faktörlerinin varlığı değerlendirildiğinde hastaların 110 (%48,5)'i kinolon profilaksisi alırken 117 (%51,5) hasta profilaksi almamıştı. Rehber öncesi ve sonrası dönemler arası fark görülmedi ( $p=0,185$ ).

Hastalardan 161 (%70,9)'unda son bir ayda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı varken 66 (%29,1) hastada son bir ayda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olmadığı saptandı. Rehber öncesi ve sonrası dönemler arası fark izlenmedi ( $p=0,64$ ).

FEN sırasında 20 (%8,8) hastada sepsis ve 15 (%6,6) hasta septik şok olduğu belirlendi. Rehber öncesi ve sonrası dönemler arası fark saptanmadı ( $p=0,99$ ,  $p=0,58$ ).

Dirençli bakteri ile kolonizasyon öyküsü olan 4 (%1,8) hasta belirlendi. Rehber öncesi ve sonrası dönemler arası fark görülmedi ( $p=0,3$ ). Dirençli bakteri ile enfeksiyon öyküsü olan 13 (%5,7) hasta olduğu görüldü. Rehber öncesi dönemde 10 (%11) rehber sonrası dönemde ise 3 (%2,2) hastada dirençli bakteri ile enfeksiyon öyküsü olduğu belirlendi ( $p=0,007$ ).

FEN saptandığında eş zamanlı nozokomiyal pnömonisi olan dokuz (%4) hasta olduğu ve rehber öncesi ve sonrası dönemler arasında fark olmadığı belirlendi ( $p=0,49$ ). Son altı ay içinde 72 saatten fazla yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışı olan 6 (%2,6) hasta olduğu görüldü. Rehber öncesi ve sonrası dönemler arası fark saptanmadı ( $p=0,22$ ) (Tablo 4.11.)

**Tablo 4.11. FEN hastalarında çok ilaca dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri**

Hasta sayısı, n, %	Rehber öncesi (n=91)	Rehber sonrası (n=136)	Total (n=227)	P
Kinolon profilaksisi	39 (42,9)	71 (52,2)	110 (48,5)	0,18
Son bir ayda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	63 (69,2)	98 (72,1)	161 (70,9)	0,64
Sepsis	8 (8,8)	12 (8,8)	20 (8,8)	0,99
Septik şok	5 (5,5)	10 (7,4)	15 (6,6)	0,58
Çok ilaca dirençli bakteri ile kolonizasyon öyküsü	3 (3,3)	1 (0,7)	4 (1,8)	0,30
Çok ilaca dirençli bakteri ile enfeksiyon öyküsü	10 (11,0)	3 (2,2)	13 (5,7)	0,007
Hastane kaynaklı pnömoni	5 (5,5)	4 (2,9)	9 (4,0)	0,49
Son 6 ay içinde 72 saat üzeri YBÜ yatışı	4 (4,4)	2 (1,5)	6 (2,6)	0,22

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Çok ilaca dirençli gram pozitif bakteri enfeksiyonları açısından risk faktörlerinin varlığı değerlendirildiğinde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kolonizasyonu olan hasta olmadığı görüldü.

Ağır mukoziti olan 12 (%5,3) hasta mevcuttu. Rehber öncesi ve sonrası dönemler arası fark saptanmadı ( $p=0,76$ ).

Selülit olan 11 (%4,8) olduğu görüldü ve dönemler arası fark izlenmedi ( $p=0,2$ ). Perianal ağrısı olan dokuz (%4) hasta olduğu görüldü. SVK etrafında ağrısı olan 1 (%0,4), SVK etrafında kızarıklığı olan beş (%2,2) hasta olduğu görüldü ve her iki durum için de dönemler arası fark olmadığı saptandı ( $p=1,0$ ,  $p=0,085$ ). Tablo 4.12'de dirençli gram pozitif enfeksiyon açısından risk faktörlerinin saptanma oranları sunulmuştur.

**Tablo 4.12. FEN hastalarında dirençli gram pozitif enfeksiyonlar için risk faktörleri açısından yıllara göre özellikler**

Hasta sayısı, n, %	Rehber öncesi Hastalar (n=91)	Rehber sonrası Hastalar (n=136)	Tüm hastalar (n=227)	P
Sepsis	8 (8,8)	12 (8,8)	20 (8,8)	0,99
Septik şok	5 (5,5)	10 (7,4)	15 (6,6)	0,58
MRSA kolonizasyonu	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Ağır mukozit	4 (4,4)	8 (5,9)	12 (5,3)	0,76
Selülit	2 (2,2)	9 (6,6)	11 (4,8)	0,20
Perianal ağrı	3 (3,3)	6 (4,4)	9 (4)	0,744
SVK etrafında ağrı	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,4)	1,0
SVK etrafında kızarıklık	0 (0,0)	5 (3,7)	5 (2,2)	0,085

SVK: Santral venöz kateter; MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*

#### 4.6. FEN hastalarında tedavi özellikleri

Hastaların 190'ında (%83,7) başlangıç empirik antibiyotik tedavinin rehberine uygun olduğu, 37'sinde (%16,3) ise rehberine uygun olmadığı görüldü. Rehber öncesi dönemde uygun empirik başlangıç tedavi oranı %79,1 olarak saptanırken rehber sonrası dönemde rehberine uygunluk %86,8 olarak saptandı. Rehberine uygun empirik antibakteriyel tedavi oranı artmakla beraber her iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,13$ ).

Toplamda 76 (%33,55) hastanın kan kültüründe üreme saptanırken, 66 (%29,1) hastada kan kültüründe soyutlanan bakterinin kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak kabul edilmişti. Bu hastalardan 51'inde (%77,3) empirik antibakteriyel tedavi üreyen bakterinin antibiyogram sonuçlarına göre uygun spektruma sahipti. Başlangıç empirik antibiyotik tedavisinin üreyen etkeni kapsadığı hastalardan 41'inde (%80,4) rehberine uygun empirik antibiyotik tedavi başlandı saptandı. Rehberine uygun başlanmayan ancak başlangıç empirik antibiyotik tedavisinin üreyen etkeni kapsadığı 10 hastadan ikisinde rehber önerisinden daha geniş spektrumlu tedavi başlandığı, sekizinde ise rehber önerisinden daha dar spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandığı belirlendi. Başlangıç empirik antibiyotik tedavisinin üreyen etkeni kapsamadığı hastalardan 13'ünde (%86,7) rehberine uygun empirik antibiyotik tedavi başlandığı saptandı. Kan kültüründe etken soyutlanan hastalarda rehber öncesinde uygun spektruma sahip empirik antibakteriyel tedavi başlanma oranı %58,3; rehber yayımlandıktan sonra bu oran %88,1 olarak saptandı ( $p=0,006$ ). Kan kültüründe etken soyutlanan ve uygun spektruma sahip empirik antibakteriyel tedavi verilenlerde, rehberine uygunluk açısından dönemler arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p =1,0$ ). Kan kültüründe etken soyutlanan ve uygun olmayan spektruma sahip antibakteriyel tedavi verilenlerde rehberine uygunluk açısından dönemler arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p =0,52$ ).

İzlemde 93 (%41) hastada tedavide antibakteriyel tedavide eskalasyon ihtiyacı olduğu ve ortalama 4 (min:1, mak:13) günde yapıldığı görüldü. Rehber öncesi dönemde hastaların %49,5'inde eskalasyon yapıldığı, bu oranın rehber sonrası dönemde bu oranın %35,3 olduğu ve aralarında istatistiksel anlamlı fark olduğu belirlendi ( $p=0,03$ ). Yine rehber öncesi dönemde ortalama 3 (min:1-mak:9) günde

eskalasyon yapılırken, rehber sonrası dönemde ortanca 4 (min:1, mak:13) günde eskalasyon yapıldığı belirlendi ( $p=0,03$ ). De-eskalasyon yapılabilme şansı olan ancak yapılmayan 22 (%9,7) hasta olduğu görüldü. Bunlardan 21'inde kültürde üreyen etken daha dar spektrumlu antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen devam eden ateş nedeniyle de-eskalasyon yapılmadığı ve bir hastada ise de-eskalasyon şansı olmasına rağmen yapılmadığı görüldü. Antibiyotik tedavi süresi değerlendirildiğinde hastaların 54'ünde (%23,8) 14 gün üzeri antibiyotik tedavisi verildiği, 54'ünde (%23,8) 10-14 gün arası antibiyotik tedavisi verildiği, 52'sinde (%22,9) 8-10 gün arası antibiyotik tedavisi verildiği, 45'inde (%19,8) 5-7 gün antibiyotik tedavisi verildiği, 22'sinde (%9,7) 1-4 gün arası antibiyotik tedavisi verildiği görüldü. Tablo 4.13'te FEN hastalarında empirik tedavi uygunlukları, eskalasyon/de-eskalasyon uygulamaları ve tedavi süreleri ile ilgili özellikler sunulmuştur.

Hastaların 111'inde (%48,9) ilk tercih empirik tedavi ile ateş yanıtı alındığı görüldü. Rehber öncesi dönemde bu oran %35,2 iken, rehber sonrası dönemde %58,1 olarak saptandı ve ( $p=0,001$ ). Hastaların 27'sinde (%11,8) devam eden ateş nedeniyle empirik antifungal tedavi başlandığı görüldü. İnvaziv pulmoner aspergillozun hastaların 13'ünde (%5,7) saptandığı, invaziv fungal enfeksiyon nedeniyle 18'sinde (%7,9) antifungal tedavi başlandığı görüldü. CMV viremisi saptanan veya CMV hastalığı düşünülen beş (%2,2) hastaya gansiklovir tedavisi başlandığı görüldü. Hastalarda 30 günlük kaba mortalite hızı %16,7 olarak saptandı. Rehber öncesi ve sonrası dönemler arasında 30 günlük mortalite hızı açısından fark görülmedi ( $p=0,78$ ). Tablo 4.14'te FEN hastalarında klinik seyir ile ilgili özellikler sunulmuştur.



**Tablo 4.13. FEN hastalarında empirik tedavi uygunlukları, eskalasyon/de-eskalasyon uygulamaları ve tedavi süreleri**

	Rehber öncesi Hastalar (n=91)	Rehber sonrası Hastalar (n=136)	Tüm hastalar (n=227)	P değeri
Başlangıç empirik antibiyotik tedavi uygunluğu, n (%)				0,13
Uygun	72 (79,1)	118 (86,8)	190 (83,7)	
Uygun değil	19 (20,9)	18 (13,2)	37 (16,3)	
Kan kültürü pozitif hastalarda etken kabul edilenlerde empirik tedavinin üreyen etkeni kapsamı, n (%)	24 (100)	42 (100)	66 (100)	0,006
Evet	14 (58,3)	37 (88,1)	51 (77,3)	1,0
Rehbere uygun	11 (78,6)	30 (81,1)	41 (80,4)	
Rehbere uygun değil	3 (21,4)	7 (18,9)	10 (19,6)	
Hayır	10 (41,7)	5 (11,9)	15 (22,7)	0,52
Rehbere uygun	8 (80,0)	5 (100,0)	13 (86,7)	
Rehbere uygun değil	2 (20,0)	0 (0,0)	2 (13,3)	
Eskalasyon, n (%)				
Yapıldı	45 (49,5)	48 (35,3)	93 (41,0)	0,03
Yapılmadı	46 (50,5)	88 (64,7)	134 (59,0)	
Eskalasyon nedeni, n (%)	45 (100)	48 (100)	93 (100)	0,35
Kültür sonucu ile	12 (26,7)	7 (14,6)	19 (20,4)	
Klinikte kötüleşme veya değişme ile	11 (12,1)	14 (29,2)	25 (26,9)	
Devam eden ateş nedeniyle	22 (48,9)	27 (56,3)	49 (52,7)	
Eskalasyon empirik tedavinin başlamasından kaç gün sonra, (Ortanca, min-mak)	3 (1-9)	4 (1-13)	4 (1-13)	0,03

**Tablo 4.13** FEN hastalarında empirik tedavi uygunlukları, eskalasyon-deescalasyon uygulamaları ve tedavi süreleri (**Devamı**)

	Rehber öncesi Hastalar (n=91)	Rehber sonrası Hastalar (n=136)	Tüm hastalar (n=227)	P değeri
De-eskalasyon, n (%)				0,54
Yapıldı	12 (13,2)	22 (16,2)	34 (15)	
Yapılmadı	79 (86,8)	114 (83,8)	193 (85)	
Kültürde üreme olmadığı için değerlendirilemedi	60 (77,9)	83 (72,8)	143 (74,0)	
Kültürde üreyen duyarlı ancak ateş devam ettiği için	8 (10,4)	13 (11,4)	21 (10,0)	
Kültürde üreyen daha dar spektrumlu antibiyotiğe duyarlı değil	8 (10,4)	13 (11,4)	21 (10,0)	
Mortalite nedeniyle yapılamadı	1 (1,3)	4 (3,5)	5 (2,6)	
Deescalasyon şansı var ancak yapılmadı	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,5)	
Değerlendirme dışı	2 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	
Tedavi süresi, hasta sayısı, n (%)				
14 gün üzeri	27 (29,7)	27 (19,9)	54 (23,8)	
10-14 gün	23 (25,3)	31 (22,8)	54 (23,8)	
8-10 gün	21 (23,1)	31 (22,8)	52 (22,9)	
5-7 gün	14 (15,4)	31 (22,8)	45 (19,8)	
1-4 gün	6 (6,6)	16 (11,8)	22 (9,7)	

**Tablo 4.14. FEN hastalarında rehber öncesi ve sonrası dönemde klinik seyrin karşılaştırılması**

Hasta sayısı, n (%)	Rehber öncesi hastalar (n=91)	Rehber sonrası hastalar (n=136)	Tüm hastalar (n=227)	P
İlk tercih tedaviyle ateş yanıtı, Evet Hayır	32 (35,2) 59 (64,8)	79 (58,1) 57 (41,9)	111 (48,9) 116 (51,1)	0,001
Devam eden ateş nedeniyle empirik sistemik antifungal başlanması Evet Hayır	8 (8,8) 83 (91,2)	19 (14) 117 (86)	27 (11,8) 200 (88,1)	0,24
İnvaziv mantar enfeksiyonu İPA Özefajit Sinüzit Fungemi	6 (6,6) 4 1 1 0	12 (8,8) 9 0 2 2	18 (7,9)* 13 1 3 2	0,54
Fungemi	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (0,9)	0,52
Kandida mukoziti	3 (3,3)	2 (1,5)	5 (2,2)	0,39
İnvaziv pulmoner aspergilloz,	4 (4,4)	9 (6,6)	13 (5,7)	0,57
CMV hastalığı veya reaktivasyonu nedeniyle tedavi,	5 (5,5)	0 (0,0)	5 (2,2)	0,01
30 günlük mortalite	16 (17,6)	22 (16,2)	38 (16,7)	0,78

İPA (invaziv pulmoner aspergilloz); \* Rehber sonrası dönemde 1 hastada eş zamanlı İPA ve fungemi mevcut.

#### 4.7. Hastaların kan kültürlerinde soyutlanan bakterilerin mikrobiyolojik özellikleri ve profilaksi kullanımının bakteriyemi epidemiyolojisi üzerine etkisi

Febril nötropeni atağı sırasında 227 hastadan 223'ünde (%98,2) kan kültürü alındığı görüldü. Kan kültürü alınan 223 hastadan kültüründe üreme olan 76 (%34,1) hasta saptandı. Bu hastalardan iki tanesinde (%2,63) kan kültüründe iki bakteri üremesi oldu. Toplamda 78 bakteri üremesi olduğu ve kan kültürlerindeki üremelerin 68'sinde (%87,1) üreyen bakterinin enfeksiyon etkeni olarak kabul edildiği, 10'unda (%13,2) ise üreyen bakterinin kontaminasyon olarak kabul edildiği görüldü. Bakteriyemilerin dağılımı incelendiğinde 54 hastada 55 (%70,5) gram negatif bakteri üremesi saptandığı, 23 hastada (%29,5) ise gram pozitif bakteri üremesi rapor edildiği belirlendi. Kan kültüründe soyutlanan 23 gram pozitif bakteriden 12'sinin kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak kabul edildiği saptandı. Rehber öncesi ve sonrası dönemde kan kültürü üremeleri karşılaştırıldığında rehber öncesi dönemde 11 hastada *E. coli* üremesi varken, rehber sonrası dönemde 30 hastada *E. coli* üremesi görüldü. Rehber öncesi dönemde *E.coli* üremelerinin 5'inde (%45,5) seftriakson direnci saptanırken, rehber sonrası dönemde 6'sında (%23,3) seftriakson direnci tespit edildi ( $p=0,25$ ). Rehber öncesi dönemde *E. coli* üremelerinin 8'inde (%72,7) siprofloksasin direnci saptanırken, rehber sonrası dönemde 22'sinde (%73,3) siprofloksasin direnci saptandı ( $p=1,0$ ). *E. coli* üremelerinde piperasilin-tazobaktam direnci rehber öncesi dönemde altısında (%54,5) varken, rehber sonrası dönemde altısında (%20) mevcuttu ( $p=0,05$ ). Her iki dönemde de kan kültürlerinin dördünde *K. pneumoniae* üremesi rapor edildiği görüldü. *K.pneumoniae* kökenlerinde seftriakson direnci rehber öncesi dönemde bir hastada (%33,3) varken, rehber sonrası dönemde üç hastada (%75,0) saptandı. *K.pneumoniae* kökenlerinde siprofloksasin direnci rehber öncesi dönemde görülmezken, rehber sonrası dönemde dört hastada (%100) görüldü. *K. pneumoniae* kökenlerinde piperasilin-tazobaktam direnci rehber öncesi dönemde görülmezken, rehber sonrası dönemde 1 hastada (%25,0) saptandı. Rehber öncesi dönemde bir kan kültüründe *P.aeruginosa* üremesi varken, rehber sonrası dönemde üç kan kültüründe *P.aeruginosa* üremesi rapor edilmişti. Rehber öncesi ve sonrası dönemde seftazidim direnci yoktu. *P. aeruginosa* kökenlerinde siprofloksasin direnci rehber öncesi görülmezken, rehber sonrası dönemde bir hastada (%33,3) vardı. *P.aeruginosa*

kökenlerinde piperasilin-tazobaktam direnci rehber öncesi bir hastada (%100) görülürken, rehber sonrası dönemde yoktu. Meropenem direnci *P.aeruginosa* kökenlerinde rehber öncesi görülmezken, rehber sonrası dönemde bir hastada (%25,0) görüldü. Rehber öncesi dönemde iki hastada *S. aureus* üremesi vardı, her ikisinin de metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olduğu görüldü. Rehber öncesi dönemde kan kültürlerinde iki hastada *E. faecium* üremesi raporlanmıştı. Kökenlerden birinde ampisiline karşı direnç rapor edilirken, diğerinin de vankomisine karşı direnç saptanmıştı (Tablo 4.15).

Levofloksasin profilaksisinin bakteriyemi sıklığı ve profilaksi kullanma durumuna göre genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten bakterilerle enfeksiyon gelişme durumu incelendi. FEN sırasında kan kültürü alınmayan 4 hasta bu değerlendirmeye alınmadı. Solid tümörü olup, kan kültürü alınan 47 hasta, hematolojik hastalık/malignitesi olup kan kültürü alınan 176 hasta olduğu görüldü. Hematolojik hastalık/malignitesi olan gruptan kinolon profilaksisi kullanan 109 hastadan 36'sında (%33,0), kullanmayan 62 hastadan ise 17'sinde (%27,4) bakteriyemi geliştiği saptanmıştır ( $p=0,45$ ). Solid tümör tanısı ile izlenen ve levofloksasin kullanmayan hastalar 42 hasta da analize eklendiğinde profilaksi kullanmayan toplam 104 hastanın 26'sında (%25,0), kullanan 109 hastanın ise 36'sında (%33,0) bakteriyemi geliştiği belirlenmiştir ( $p=0,2$ ). Solid tümörü olan ve kan kültürü alınan 47 hastadan 5'inde FEN öncesi veya sırasında başka bir nedenle sistemik antibiyotik kullanımı olduğundan profilaksi kullanma durumunun bakteriyemi gelişmesine etkisi açısından değerlendirmeye alınmadı. Analiz edilen 42 solid tümürlü hastadan 9'unda (%21,2) bakteriyemi saptanırken, bunlardan 5'inin GSBL negatif rapor edildiği görüldü. Bu beş etkenden üçü *E. coli* iken, ikisi *K. pneumoniae* idi. Kökenlerin tümü piperasilin-tazobaktam (pip-taz), seftriakson, seftazidim ve sefepime duyarlıyken, siprofloksasin duyarlılığı %60,0 olarak belirlendi. Hematolojik hastalığı olup kan kültürü alınan ve değerlendirmeye alınan 176 hastadan 5'inde FEN öncesi veya sırasında başka bir nedenle sistemik antibiyotik kullanımı olduğundan profilaksi kullanma durumunun bakteriyemi gelişmesine etkisi açısından değerlendirmeye alınmadı. Analiz edilen 171 hastadan 62'sinde profilaksi kullanılmadığı görüldü. Bu 62 hastadan 17'sinin bakteriyemik olduğu, bunlardan 13'ünün *Enterobacterales* (Sekiz hastada GSBL negatif *E. coli*, üç

hastada GSBL pozitif *K.pneumoniae*, iki hastada ise GSBL pozitif *E.coli* ) olduğu görüldü. Bunlarda toplamda pip-taz duyarlılığı %84,6, seftriakson duyarlılığı %69,2, seftazidim ve sefepim duyarlılığı %61,5, siprofloksasin duyarlılığı %76,9 olarak belirlendi. Analiz edilen 171 hastadan 109’unda levofloksasin profilaksisinin kullanıldığı ve bu hastalardan 36’sında bakteriyemi saptandığı, bunlardan 16’sında GSBL negatif *Enterobacterales* (Tüm kökenler *E.coli*), 12’sinde GSBL pozitif *Enterobacterales* ( 10 hastada *E.coli*, iki hastada *K.pneumoniae*) olduğu görüldü. GSBL negatif kökenlerde pip-taz duyarlılığı %93,75, seftriakson-seftazidim ve sefepim duyarlılığı %100, siprofloksasin duyarlılığı %12,5 görüldü. GSBL pozitif etkenlerde pip-taz duyarlılığı %41,6, sefepim duyarlılığı %16,6, seftriakson - seftazidim- siprofloksasin duyarlılığı %0,0 olarak raporlanmıştı. Profilaksi alan hematolojik hastalardan soyutlanan tüm *Enterobacterales*’lerdeki duyarlılık sonuçları incelendiğinde pip-taz duyarlılığı %71,4, seftriakson ve seftazidim duyarlılığı %57,1, sefepim duyarlılığı %64,2 ve siprofloksasin duyarlılığı %7,1 olduğu belirlendi (Tablo 4.16).

**Tablo 4.15. FEN hastalarında rehber öncesi ve sonrası dönemde kan kültüründe soyutlanan bakteriler**

	Rehber öncesi hastalar	Rehber sonrası hastalar	p
<i>Escherichia coli</i> (n=41)			
Seftriaksona dirençli <i>E. coli</i> , n (%)	5 (45,5)	6 (23,3)	0,25
Siprofloksasine dirençli <i>E. coli</i> , n (%)	8 (72,7)	22 (73,3)	1,0
Piperasilin-tazobaktama dirençli <i>E. coli</i> , n (%)	6 (54,5)	6 (20,0)	0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=7)			
Seftriaksona dirençli <i>K. pneumoniae</i> , n (%)	1 (33,3)	3 (75,0)	0,49
Siprofloksasine dirençli <i>K. pneumoniae</i> , n (%)	0 (0,0)	4 (100)	0,03
Piperasilin-tazobaktama dirençli, n (%)	0 (0,0)	1 (25,0)	1,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=4)			
Seftazidime dirençli <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Siprofloksasine dirençli <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	0 (0,0)	1 (33,3)	1,0
Piperasilin-tazobaktama dirençli <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	1 (100,0)	0 (0,0)	0,25
Meropeneme dirençli <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	0 (0,0)	1 (25,0)	1,0
<i>Acinetobacter baumannii</i> , (n=1)	1	0	-
<i>Serratia marcescens</i> , (n=1)	0	1	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=2)			
Metisiline duyarlı <i>S. aureus</i>	2	0	-
Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>	0	0	-
<i>Enterococcus faecium</i> (n=2)			
Ampisiline dirençli <i>E. faecium</i> , n (%)	1 (100,0)	-	-
Vankomisine dirençli <i>E. faecium</i> , n (%)	1 (100,0)	-	-
Koagülaz negatif stafilokoklar			
Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokoklar, n (%)	4 (100,0)	2 (66,7)	0,42
Streptokoklar (n=3*)			
Ampisiline dirençli viridans streptokok	0 (0,0)	1 (100,0)	1,0
Ampisilin dirençli <i>Streptococcus agalactiae</i>	0 (0,0)	-	-
<i>Bacterioides fragilis</i> , (n=1)	0	1	-
Gram pozitif basil, n=2			
<i>Corynabacaterium jeikeum</i> , n (%)	1	0	-

\**Streptococcus salivarius* (n=1), *Streptococcus mitis* (n=1), *Streptococcus agalactiae* (n=1)

**Tablo 4.16 Levofloksasin profilaksisinin kullanımına göre bakteriyemi sıklığı, soyutlanan *Enterobacterales*lerde GSBL sıklığı ve antibiyotik duyarlılık yüzdeleri\***

Solid tümör hastaları 47 hasta		Hematolojik hastalık** 176 hasta							
Proflaksi yok ve tedavi altında değil		Proflaksi yok ve tedavi altında değil				Proflaksi var			
42 hasta		62 hasta				109 hasta			
9 hasta bakteriyemik		17 hasta bakteriyemik				36 hasta bakteriyemik, 37 etken			
5 GSBL negatif <i>Enterobacterales</i> • 3 <i>E.coli</i> • 2 <i>K.pneumoniae</i>		8 GSBL negatif <i>Enterobacterales</i> • 8 <i>E.coli</i>		5 GSBL pozitif <i>Enterobacterales</i> • 3 <i>K.pneumoniae</i> • 2 <i>E.coli</i>		16 hasta GSBL negatif <i>Enterobacterales</i> • 16 <i>E.coli</i>		12 hasta GSBL pozitif <i>Enterobacterales</i> • 10 <i>E.coli</i> • 2 <i>K.pneumoniae</i>	
Pip-taz	%100	Pip-taz:	%87,5	Pip-taz:	%60,0	Pip-taz	%93,75	Pip-taz	%41,6
Seftriakson	%100	Seftriakson	%100	Seftriakson:	%25,0	Seftriakson	%100	Seftriakson	%0,0
Seftazidim	%100	Seftazidim	%100	Seftazidim:	%0,0	Seftazidim	%100	Seftazidim	%0,0
Sefepim:	%100	Sefepim	%100	Sefepim	%0,0	Sefepim	%100	Sefepim	%16,6
Siprofloksasin	%60,0	Siprofloksasin	%87,5	Siprofloksasin	%40,0	Siprofloksasin	%12,5	Siprofloksasin	%0,0
Proflaksi almayan solid tümör hastalarında duyarlılık yüzdeleri: Pip-taz: %100 Seftriakson: %100 Seftazidim %100 Sefepim: %100 Siprofloksasin: %60,0		Proflaksi almayanların hepsinde duyarlılık yüzdeleri: Pip-taz: %84,6 Seftriakson: %69,2 Seftazidim: %61,5 Sefepim: %61,5 Siprofloksasin: %76,9				Tüm proflaksi alanlarda duyarlılık yüzdeleri: Pip-taz: %71,4 Seftriakson: %57,1 Seftazidim: %57,1 Sefepim: %64,2 Siprofloksasin: %7,1			

\* Kan kültürü alınmayan 4 hasta dahil edilmemiştir. \*\* Nonmalign durumları olan hastalar da dahil edilmiştir. Pip-taz: Piperasilin-tazobaktam; GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz



## **4.8. Yıllara göre Antimikrobiyal tüketim hızları**

### **4.8.1. Antifungal tüketim hızı**

FEN rehberinin kullanılması ile beraber intravenöz flukonazol kullanımında azalma olmuş, fakat 2019 yılından itibaren hastane eczane stoklarında oral flukonazolün dönem dönem karşılanamaması 2020 yılı itibari ile de tamamen stok dışı kalması nedeniyle intravenöz flukonazol kullanımında artış olduğu saptanmıştır. Posakonazol tüketilme hızında 2018 yılından itibaren önemli bir artış olmuştur. Lipozomal amfoterisin B kullanımında ise belirgin azalma olurken vorikonazol tüketim hızı 2018’de önceki yıllarla benzer kaldığı; 2019 yılında bir miktar arttıktan sonra 2020 yılında tekrar bir önceki yıla göre azaldığı belirlendi (Tablo 4.17).

### **4.8.2. Antibakteriyel ilaç tüketim hızı**

FEN rehberinin yayımlanmasından sonra oral amoksisilin-klavulanik asit, oral ve intravenöz moksifiloksasin tüketim hızlarında azalma olduğu görülmüş; levofloksasin kullanımı uzun süre sabit kaldıktan sonra 2020 yılında belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Meropenem, vankomisin ve teikoplanin tüketim hızları 2017’den 2019’a kadar benzer oranlarda seyrederken 2020 yılında her üç antibiyotiğin tüketiminde belirgin artma; piperasilin-tazobaktam, sefepim ve sefaperazon-sulbaktam tüketim hızlarında ise azalma olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4.17. Yıllara göre antifungal tüketim hızları

Antifungaller	2016	2017	2018	2019	2020
	<i>Antifungal tüketim hızı*</i> (%95 Güvenlik aralığı)				
<b>Flukonazol (IV)</b>	30.01 (28.18-31.92)	19.73 (18.28-21.26)	13.61 (12.4-14.91)	13.89 (12.73-15.14)	19.44 (17.92-21.07)
<b>Flukonazol (po)</b>	48.91 (46.56-51.34)	61.38 (58.79-64.05)	44.95 (42.71-47.28)	32.06 (30.27-33.94)	-
<b>Vorikonazol (IV)</b>	13.47 (12.26-14.77)	12.05 (10.92-13.25)	14.52 (13.26-15.86)	21.98 (20.51-23.54)	11.85 (10.66-13.12)
<b>Vorikonazol (po)</b>	2.397 (1.91-2.971)	7.621 (6.736-8.591)	7.471 (6.583-8.448)	10.11 (9.117-11.18)	7.1 (6.196-8.101)
<b>Posakonazol</b>	3.853 (3.225-4.569)	2.345 (1.872-2.903)	28.31 (26.54-30.17)	61.24 (58.75-63.81)	39.68 (37.48-41.98)
<b>Kasprofungin</b>	11.26 (10.15-12.45)	15.33 (14.06-16.69)	10.16 (9.12-11.3)	13.81 (12.65-15.05)	18.25 (16.77-19.82)
<b>Liposomal Amfoterisin B</b>	11.23 (10.12-12.41)	20.43 (18.95-21.99)	10.86 (9.779-12.03)	14.82 (13.61-16.1)	7.167 (6.258-8.172)

\*1000 hasta gününde

\*Mid-P exact test

**Tablo 4.18. Yıllara göre antibiyotik tüketim hızları**

Antibiyotikler	2016	2017	2018	2019	2020
	<b>Antibiyotik tüketim hızları* (%95 Güvenlik aralığı)</b>				
<b>Amikasin</b>	3.277 (2.701- 3.94)	11.84 (10.73- 13.04)	7.381 (6.497- 8.352)	8.418 (7.518- 9.397)	8.527 (7.531- 9.619)
<b>Amoksisilin klavulanat (po)</b>	21.27 (19.74- 22.89)	25.82 (24.16- 27.57)	21.36 (19.82- 22.98)	14.6 (13.4- 15.88)	5.143 (4.38- 6.002)
<b>İmipenem</b>	5.461 (4.706- 6.304)	2.198 (1.741- 2.74)	0.9075 (0.6235- 1.279)	0.4086 (0.2374- 0.6589)	3.086 (2.505- 3.763)
<b>Polimiksin E</b>	16.41 (15.07- 17.84)	22.42 (20.88- 24.06)	21.87 (20.32- 23.51)	26.29 (24.67- 27.99)	9.423 (8.374- 10.57)
<b>Levofloksasin IV</b>	9.041 (8.057- 10.11)	8.471 (7.536- 9.491)	7.26 (6.384- 8.223)	5.993 (5.24- 6.826)	5.01 (4.257- 5.859)
<b>Levofloksasin (po)</b>	69.17 (66.38- 72.05)	70.40 (67.63- 73.26)	79.71 (76.71- 82.79)	83.25 (80.34- 86.24)	29.53 (27.64- 31.52)
<b>Meropenem</b>	131.6 (127.8- 135.6)	132.5 (128.7- 136.4)	129.6 (125.8- 133.5)	150.9 (147- 155)	195.9 (190.9- 200.9)

\*1000 hasta günü

\*Mid-P exact test

**Tablo 4.18. Yıllara göre antibiyotik tüketim hızları (Devamı)**

Antibiyotikler	2016	2017	2018	2019	2020
	Antibiyotik tüketim hızları* (%95 Güvenlik aralığı)				
<b>Metronidazol (IV)</b>	28.73 (26.94-30.6)	16.56 (15.24-17.97)	16.49 (15.14-17.91)	15.12 (13.9-16.42)	12.97 (11.73-14.31)
<b>Metronidazol (po)</b>	40.23 (38.11-42.44)	40.27 (38.19-42.45)	34.12 (32.17-36.16)	32.04 (30.25-33.91)	45.85 (43.48-48.32)
<b>Moksifloksasin (IV)</b>	9.132 (8.143-10.21)	3.869 (3.25-4.573)	3.69 (3.078-4.391)	2.37 (1.91-2.909)	0.2986 (0.1456-0.548)
<b>Moksifloksasin (po)</b>	7.099 (6.232-8.054)	2.814 (2.292-3.421)	4.507 (3.826-5.276)	1.171 (0.8584-1.563)	0.5309 (0.3143-0.8437)
<b>Piperasilin-tazobaktam</b>	98.21 (94.87-101.6)	83.21 (80.19-86.32)	85.3 (82.2-88.5)	78.78 (75.95-81.69)	69.58 (66.65-72.6)
<b>Sefepim</b>	3.883 (3.253-4.601)	10.82 (9.753-11.96)	9.468 (8.462-10.56)	8.99 (8.059-10)	1.626 (1.216-2.132)
<b>Sefoperazon sülbaktam</b>	2.275 (1.802-2.836)	7.562 (6.681-8.528)	4.9 (4.188-5.7)	2.588 (2.105-3.149)	0.9622 (0.6566-1.364)

\*1000 hasta günü

\*Mid-P exact test

**Tablo 4.18. Yıllara göre antibiyotik tüketim hızları (Devamı)**

Antibiyotikler	2016	2017	2018	2019	2020
	Antibiyotik tüketim hızları* (95 % Confidence Interval)				
<b>Seftazidim</b>	1.972 (1.534- 2.497)	6.214 (5.419- 7.04)	6.262 (5.451- 7.159)	2.534 (2.057- 3.09)	4.081 (3.406- 4.852)
<b>Siprofloksasin (IV)</b>	16.57 (15.22- 18)	16.82 (15.52- 18.27)	13.1 (11.91- 14.38)	9.29 (8.342- 10.32)	3.185 (2.594- 3.872)
<b>Siprofloksasin (po)</b>	10.77 (9.693- 11.94)	11.78 (10.67- 12.98)	6.715 (5.8752- 7.644)	5.312 (4.605- 6.098)	5.276 (4.502- 6.145)
<b>Teikoplanin</b>	46.42 (44.14- 48.79)	53.08 (50.68- 55.57)	58.83 (56.26- 61.49)	79.19 (76.35- 82.11)	93.3 (89.9- 96.8)
<b>Vankomisin</b>	19.33 (17.87- 20.87)	12.87 (11.71- 14.11)	6.171 (5.367- 7.063)	5.094 (4.402- 5.865)	18.78 (17.28- 20.38)

\*1000 hasta günü

\*Mid-P exact test

## 5. TARTIŞMA

Kanser hastalarında KT sonrası gelişen en önemli sorunlardan birisi FEN'dir. FEN gelişen kanser hastalar sıklıkla antibiyotiklerin ve tanısal testlerin aşırı kullanımına maruz kalırlar. FEN'li hastaların tedavi ve izleminde klinisyenlere yardımcı olmak üzere kanıta dayalı kılavuzlar geliştirilmiştir. Kılavuzlar uygun ve etkili antimikrobiyal seçimi sağlayabilen ve hasta merkezli değerlendirmeyi hedefleyen stratejileri özetlemektedir. Uluslararası alanda birçok farklı kuruluş kanıta dayalı veriler ışığında oluşturdukları rehberler aracılığı ile kanser hastalarında hem FEN gelişmesini önlemek hem de FEN gelişen hastaların etkin tanı ve tedavisi için çaba göstermektedir (NCCN, IDSA, ECCMID rehberleri). Farklı disiplinlerin katılımı ile oluşturulan rehberler teorik olarak uygulama kalitesini artırmak açısından etkili bir yaklaşım gibi görünmekle beraber, bazı çalışmalarda sağlık profesyonellerinin davranışların değiştirmekte etkileri sınırlı bulunmuştur (56, 57). Japonya'da kanser tedavisi ile ilgilenen 800 klinisyene yapılan ankette ülkenin ulusal FEN rehberine tam uyum oranı %46.4, tam ve kısmi uyum oranı ise %77.8 olarak bildirilmiştir (58).

HÜTF Hastaneleri'nde uluslararası rehberlere dayalı öneriler uzun yıllardır uygulanmaktadır (59). Fakat FEN hastaları izlenirken özellikle profilaksi ve tarama testlerinin kullanılması konusunda zaman zaman önerilen uygulamaların dışına çıkılabildiği görülmüştür. Yine FEN tanısının genelde geceleri ve hafta sonları konulması nedeniyle ilk doz empirik tedavilerde risk değerlendirmesi konusunda istenen performansa ulaşamadığı gözlemlenmiştir. Bunun üzerine hali hazırda Enfeksiyon Hastalıkları, Hematoloji ve Onkoloji Klinikleri'nin üzerinde anlaşmış oldukları protokolün yazılı hale getirilmesi ve böylece FEN yönetimi ile ilgili tüm aşamalarda etkin önerilere kolay bir şekilde ulaşılabilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma ile rehber yazılı hale getirilmeden önceki dönem ile yazılı hale geldikten sonraki dönem karşılaştırılarak FEN yönetiminin değişik aşamalarında hangi oranda iyileştirme sağlanabildiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. İkinci aşamada ise klinik karar destek sistemi yazılımı haline getirilen FEN protokolünün kontrolü için bir veri tabanı oluşturulması hedeflenmiştir.

Araştırmaya H.Ü.T.F Onkoloji Hastanesi'nde 08.04.2016-07.01.2019 tarihleri arasında FEN tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri 227 hasta dahil edilmiştir. Hasta izleminde yapılan uygulamaların FEN rehberine uygunluğu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada; tanı ve tedavi için laboratuvar testlerinin doğru kullanılması, antimikrobiyal profilakside rehber uyumu ve empirik antibakteriyel tedavide antibiyotik direnci riskine uygun empirik tedavi seçimi başlıkları temel inceleme alanları olarak belirlenmiştir.

Hastalardan 91'i (%40,1) kurumsal FEN rehberi yayımlanmadan önce, 136 (%59,9) hasta ise FEN rehberi yayımlandıktan sonra FEN atağı geçirmişti. Her iki dönem arasında hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, hastalık-malignite tipi, KHN tipi ve yapıldığı hasta grupları) arasında farklılık olmadığı görülmüştür. Böylece uygulamaların karşılaştırmasının benzer iki hasta grubu üzerinde yapıldığı belirlenmiştir.

Son 20 yıl içinde antibakteriyel profilaksi FEN gelişmesini önlemek için önemli bir yaklaşım haline gelmiştir. Yüksek riskli nütropenik hastalarda florokinolon profilaksisi ile FEN gelişmesi sıklığında, klinik dökümante ve mikrobiyolojik dökümante enfeksiyon sıklığında, bakteriyemi sıklığında ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma rapor edilmiştir (60). ECIL çalışma grubu tarafından yapılan bir meta-analizde ise 2006-2014 tarihleri arasındaki çalışmalardan elde edilen verilerle florokinolon profilaksisinin FEN sıklığı ve bakteriyemi sıklığında azalma sağladığı ancak mortalite üzerinde etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Dünya genelinde artan dirençli mikroorganizma problemi nedeniyle de bu açıdan ek değerlendirmelere ihtiyaç olduğu ve her merkezin kendi özelliklerine göre profilaksi yaklaşımını belirlenmesi önerilmiştir (61). Hastanemizde KT sonrası uzamış nütropeni beklenen kanser hastaların ve KHN hastalarında levofloksasin profilaksisi önerilmektedir. Rehber sonrası dönemde izlenen hastalarda nütropeni süresi önceki döneme göre daha uzun olarak gerçekleşmesine rağmen [6 (min:1, maks:70) güne karşı 7 (min:0, mak:112),  $p=0.01$ ] levofloksasin profilaksisi kullanılan hasta sayısı arasında bir farklılık bulunmadı (%42,9'a karşı %52,2,  $p=0.185$ ). Bu durumun levofloksasin profilaksisi endikasyonu olan 94 hastadan, 73'ünde (%77,7) profilaksi kullanılması, 21 hastada ise (%22,3) profilaksi

kullanılmamasından kaynaklandığı düşünöldü. Endikasyon, doz ve süre açısından rehber tam uyum rehber yayımlandıktan sonra %33,3'ten %41'e çıkmasına rağmen her iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlanamadı (p=0.53). Her iki dönem birlikte değerlendirildiğinde rehber uygun antibiyotik profilaksisi kullanımının %38,3 gibi düşük bir değerde olduğu saptandı. (Tablo 4.2.). Levofloksasin profilaksisi konusunda rehber önerileri ile uyum sağlamayan en sık iki uygulamanın endikasyon olmamasına rağmen profilaksi verilmesi (%38.7) ve profilaksi süresi (erken başlanma ve/veya geç kesilme) (%38.7) olduğu saptandı. Toplamda dokuz hastada FEN tanısı ile sistemik antibakteriyel tedavi başlanmasına rağmen levofloksasine en az 24 saat daha devam edildiği göröldü. Bu durumun önemi antimikrobiallere gereğinden uzun süre maruziyet ve bunun da dirençli mikroorganizmaları seçme riskini artırmasıdır. Çalışmamızda kan kültüründen soyutlanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinden 17'sinde (%35,4) genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimleri saptanmıştır. Soyutlanan tüm gram negatif bakterilerde kinolon direnç oranı %66,7 olarak bulunmuştur. Direnç oranları rasyonel profilaksi uygulaması üzerinde etkin bir şekilde çalışma gerekliliğini birkez daha vurgulamaktadır. Yazılı rehber uygulaması ile levofloksasin profilaksinin iyileştirilmesi açısından belirgin bir ilerleme sağlanamadığı saptanmıştır. Polifarmasinin yaygın olduğu hematoloji-onkoloji hasta grubunda profilakside ilerleme sağlamak için bilgi teknolojilerinin kullanılması önemli bir avantaj sağlayabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada sadece FEN gelişen hastalar değerlendirildiği için levofloksasin profilaksisinin FEN gelişmesi üzerine etkisi araştırılmamıştır. Kinolon profilaksisi kullanan 109 hematolojik hastalığı olan hastadan 36'sında (%33,0), kullanmayan 62 hastadan ise 17'sinde (%27,4) bakteriyemi geliştiği saptanmıştır (p=0,45). Solid tümör tanısı ile izlenen ve levofloksasin kullanmayan hastalar 42 hasta da gruba eklendiğinde profilaksi kullanmayan toplam 104 hastanın 26'sında (%25,0), kullanan 109 hastanın ise 36'sında (%33,0) bakteriyemi geliştiği saptanmıştır (p=0,2). Bu veriler hastanemizde kinolon profilaksisinin etkinliğinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.



Sunulan çalışmada özellikle levofloksasin profilaksisine odaklanılmıştır. Fakat bazı hematoloji ve onkoloji uzmanları amoksisilin-klavulanik asit ve moksifloksasin gibi ajanların oral formlarını da profilakside kullanabilmektedir. Rehberin yayımlanması sonrasında levofloksasin tüketim hızı sabitken amoksisilin-klavulanik asit ve moksifloksasinin tüketim hızında belirgin azalma olması profilaksi alanında bu çalışmanın ölçemediği bazı iyileşmelerin sağlandığı konusunda umut vermektedir.

FEN hastalarında bir diğer önemli konu da antifungal profilaksidir. Gerek randomize kontrollü çalışmalar gerekse gerçek yaşam verileri AML remisyon indüksiyon kemoterapisinde posakonazol profilaksisini tedavinin önemli bileşenlerinden biri haline gelmiştir (62). Hastanemizde primer profilakside ECIL rehberine uygun olarak AML indüksiyon KT'si alan hastalarda ve AKHN sonrası Akut GVHH gelişen hastalarda posakonazol, diğer hematolojik maligniteli hastalardan ağır mukoziti gelişmesi beklenenlerde ise flukonazol önerilmiştir. Çalışma kapsamında incelenen 227 hastadan 100'ünde (%44,1) primer antifungal profilaksi endikasyonu varken, yedisinde (%3,1) geçirilmiş küf mantarı enfeksiyonu nedeni ile sekonder antifungal profilaksi endikasyonu mevcuttu. Rehber yayımlandıktan sonraki dönemde profilaksi endikasyonu olan hastada sayısında istatistiksel olarak anlamlı artış (%41.3'e karşı %59.2, p=0.012) mevcuttu. Rehber öncesi dönemde profilaksi endikasyonu olan 33 hastanın tümüne, rehber sonrası dönemde ise profilaksi endikasyonu olan 74 hastadan 71'ine profilaksi verilmişti. Buna rağmen tür, doz ve süre açısından rehberine uygun profilaksi verilme oranı %14.1 olarak gerçekleştiği görüldü. Protokolün yazılı hale getirildiği dönemde önceki döneme göre (%21.2'ye karşı 10,8, p=0,19) bir iyileşme sağlanamadı. Rehber uyumsuzlukta en önemli uyumsuzluk dozun uygun süre verilememesiydi (%73,5). Bu veriler rehberin ilgili bölümlere sunulmasının ve hastane bilgi işlem sistemine kayıtlı olmasının klinik pratikte yeterli olmadığını aktif olarak monitörizasyon ve geri bildirim gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Hastanemizde klinik eczacının antifungal profilaksi ve tedavi konusunda geri bildirimde bulunmasına dayalı bir doktora tezi 2019-2020 yılları arasında gerçekleştirilmiş ve düzenli geri bildirim verilmesi sonucunda antifungal profilakside rehber uyumu %17.9'dan %46.3'e (p=0.046) çıkmıştır (63). Sorun bu geri

bildirimlerin çok büyük iş yükü getirmesi ve hastanede tam zamanlı çalışan klinik eczacı bulunmamasıdır. Hastane otomasyon sistemine eklenecek bir klinik karar destek sistemi iyileşmenin kalıcı olmasını sağlayabilir.

İnvaziv aspergillozun erken ve doğru tanısı için GM antijeninin tarama testi olarak kullanılması hematolojik maligniteli hastaların rutin bakım prosedürleri içinde uzun süre önce yer almıştır (64). Fakat posakonazol profilaksisi verilen hastalarda serumda GM antijeni takibi İA tanısında etkinliğini büyük oranda kaybetmiştir (65, 66). Bu nedenle kurumsal FEN rehberinde GM antijeni taraması bir haftadan uzun süre nötropenik kalması beklenen ve flukonazol profilaksisi alan veya hiçbir profilaksi almayan hematolojik maligniteli hastalara ve AKHN yapılan hastalara önerilmiştir. FEN rehberi önerilerine göre çalışmaya dahil edilen 227 hastadan hematolojik malignitesi olan veya KHN yapılan 84 hastada GM antijeni ile periyodik takip endikasyonu olduğu görülmüştür. Rehber öncesi serum GM antijeni takip endikasyonu olan 35 hastadan 28'ine (%80,0) takip yapıldığı; rehber sonrasında ise serum GM antijeni takip endikasyonu olan 49 hastadan 37'sine (%75,5) takip yapıldığı belirlenmiştir ( $p=0,63$ ). Hematolojik malignitesi olan hastalarda FEN öncesi veya sonrasında serum GM antijen takip endikasyonunun olmadığı 84 epizotta takip yapıldığı görüldü. Rehber öncesi dönemde endikasyon yokken 35 hastada, rehber sonrası dönem endikasyon yokken 49 hastada takip yapıldığı görüldü. Dönemler arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,78$ ). Günümüzde ilerleyen teknoloji birçok enfeksiyon hastalığının erken tanısı için önemli fırsatlar sunmakta fakat beraberinde de önemli bir maliyet getirmektedir. İncelediğimiz dönemde GM antijen taraması yapılan hastalardan sadece ikisinde test pozitifliğinin radyolojik ileri araştırmayı tetiklemiştir. GM antijen testinin yaygın olarak yapıldığı 907 yataklı bir hastanede 1419 testten 46'sında pozitif sonuç elde edilmiş ve sadece yedi hastanın tedavi kararında etkili olduğu bildirilmiştir. Bir hastada klinik seyri etkileyecek bir GM antijen testi sonucuna ulaşmanın maliyeti 20.000 Amerikan Doları'nın üzerinde bulunmuştur (67). Birleşik Krallık'ta mikoloji alanında hizmet veren laboratuvarların ancak %21'i serum GM antijen testi yapabildiğini saptanmıştır (68). Maliyet testlerin kullanılması üzerinde gün geçtikçe daha önemli bir belirleyici faktör haline gelmektedir. Belirli bir protokole uyum sağlanarak GM antijen

taramasının maliyet ve etkinliği araştırılmalı; taramanın etkili olmayacağı hasta gruplarında gereksiz test isteminin önlenmesi için yaklaşımlar geliştirilmelidir.

Hastanemizde rutin olarak CMV PCR ile tarama ve pre-emptif tedavi AKHN yapılan hastalar ve ALL tanısı ile yüksek doz KT verilen hastalar ile sınırlıdır. CMV PCR'ın tarama veya takip amaçlı kullanım endikasyonu olan 102 hastadan, 90'ında (%88,2) takip yapıldığı saptanmıştır. Rehber öncesi dönemde endikasyonu olan hastaların üçünde (%7,5) takip yapılmazken ve rehber sonrası dönemde endikasyonu olan dokuz (%14,5) hastada takip yapılmadığı ve CMV PCR testinin tarama amaçlı uygun kullanılma oranının dönemler arası benzer olduğu görüldü ( $p=0,35$ ). CMV PCR'ın kullanılma endikasyonunun olmadığı dönemde 17 hastada kullanıldığı görüldü. Rehber öncesi dönemde 13 hastada takip yapılırken, rehber sonrası dönemde 4 hastada takip yapıldığı görüldü. Tarama testleri hastanın yattığı klinikte görevli hekimler tarafında istenmekte ve FEN gelişmediği sürece enfeksiyon hastalıkları uzmanları sürece dahil olmamaktadır. Sürekli rotasyonlar ile değişen araştırma görevlilerinin bu konuya verdiği önem de değişkenlik göstermektedir. Alt hastalık ve tarama testlerinin hastane bilgi sistemi üzerinden eşleştirilmesi bireysel hatalardan kaynaklanabilecek farklılıkları ortadan kaldırabilir.

Radyolojik incelemeler FEN hastalarında enfeksiyon tanısında en önemli araçlardan biridir. Toraks BT endikasyonlarında, istenme zamanında ve raporlanma süresinde rehber öncesi ve sonrası dönemde bir farklılık izlenmemiştir (Tablo 4.4.). Paranasal BT'nin raporlanma süresi ortanca 15 gün (min:0- mak:179) iken ve rehber sonrası dönemde ortanca 23 günden ortanca 10 güne düştüğü saptandı. Tedavi kararları ve takiplerde resmi raporların önemi ortadadır ve paranasal BT için ortanca 10 gün gibi bir raporlanma süresi iyileşme olmasına rağmen halen oldukça uzun bir süredir. Radyolojik tetkiklerde raporlanma süresi bir performans ölçüm kriteri olarak kullanılarak bu süre daha kısaltılabilir. Bir başka önemli nokta ise görüntülemelerin ön sonuçlarının alınması ve bunun tedavi seyrine etkisi konusudur. Örneğin toraks BT çekilen hastalardan sözel sonucuna sistemden ulaşılabilen 18 hastadan 14'ünde sözel sonuç nedeniyle antifungal tedavi başlandığı bunlardan üçünde resmi raporda fungal enfeksiyon lehine bulgu saptanmaması üzerine tedavinin kesildiği saptanmıştır. Nöbet koşullarında acil koşullarda çekilen toraks BT veya diğer

görüntülemelerin sözel sonuçlarının nöbetçi radyoloğun klinik deneyimine ve bilgisine bağlı olduğu gözardı edilmemelidir. Sözel sonuç ve resmi raporun uyum oranlarının bir kalite programı parçası olarak değerlendirilmesi yine rapor süresinin 24 saati geçmemesi için radyoloji klinikleri ile yakın iş birliği yapılması etkili olabilir.

Kan kültürü FEN hastalarında kritik önem sahip laboratuvar incelemesidir. FEN sırasında 227 hastadan 223'ünde (%98,2) kan kültürü alındığı saptandı. Bu kültürlerden 76 hastada üreme saptanırken bunların 66'sı etken olarak kabul edilmişti. FEN hastalarında bakteriyemi saptanma sıklığı %10-25 arasında bildirilmektedir (1). İncelememizde hastaların %29'unda kan kültüründe etken soyutlandığı görüldü. Hastanemizde FEN gelişen hastalarda kan kültürü kullanım etkinliğinin literatür ile benzer oranda olduğu saptandı. Burada en önemli sorun ise iki set kan kültürü alınmasıdır. Rehber öncesi iki set kan kültürü alınma oranı %2,2 iken, rehber sonrası bu oranın %25,0 çıktığı saptanmıştır ( $p < 0,006$ ). Bu düzelmede 2018 yılından itibaren EKK ve Tıbbi Mikrobiyoloji öğretim üyeleri tarafından düzenli olarak devam edilen kan kültürü alma eğitimleri etkili olmuş olabilir. Fakat kan kültürleri genelde son yıl tıp fakültesi öğrencileri veya kıdemsiz araştırma görevlileri tarafından alınmaktadır. Sürekli rotasyonlarla değişen bir ekibin sadece eğitimle etkin performans göstermesi son derece güçtür. Geri bildirim için kliniğe dönüldüğünde ise bir önceki ay çalışan ekibin görev yerinin değiştiği görülmektedir. Kan kültürü gibi FEN hastalarında kritik önem sahip bir testin rutin uygulaması için bir an önce klinik hemşirelerinin bu alandaki tecrübelerinden faydalanılabilecek düzenlemeler yapılmalıdır.

FEN gelişen hastalarda uygun empirik tedavi için hastada dirençli bakteri enfeksiyonları açısından risk değerlendirmesi yapılması büyük önem taşımaktadır. FEN rehberi ile özellikle gece ve hafta sonu gibi yorgunluğun üst düzeye çıktığı saatlerde antibiyotik direnci için risk faktörlerinin değerlendirmesinde kolay ama etkili bir yaklaşım oluşturulması amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 190'ında (%83,7) başlangıç empirik antibiyotik tedavinin uygun olduğu saptanmıştır. Suudi Arabistan'tan yapılan bir çalışmada 100 FEN hastasından ancak 45'inde kurumsal rehber ile uyumlu empirik tedavi verildiği bildirilmiştir (69). Çok

merkezli bir çalışmada 25231 FEN hastasından %79'na ülke rehberine uygun empirik tedavi verildiği saptanmıştır. Rehber uyum 10 yıl içinde %73'den %80'e çıkmıştır (70). Çalışmamızda rehber öncesi dönemde uygun empirik başlangıç tedavi oranı %79,1'iken rehber sonrası dönemde uygunluk %86,8 olarak belirlenmiştir ( $p=0,13$ ). Rehber sonrası dönemde istatistiksel anlamlı olmasa da uygun empirik tedavi yüzdesindeki artışın nedeni rehber uyumunun enfeksiyon hastalıkları kliniğinde sürekli aktif olarak tartışılması olabilir. Dikkat çekici bir nokta ise ilk tercih tedaviyle ateş yanıtı alınma oranının rehber sonrası artmasıdır. Hastaların 111'inde (%48,9) ilk tercih empirik tedavi ile ateş yanıtı alındığı belirlendi. Rehber öncesi dönemde bu oran %35,2 iken, rehber sonrası dönemde %58,1 olarak saptandı ( $p=0,001$ ). Rehberin yayımlanmasından sonra iyileşme sağlanan bir diğer alan ise empirik tedavi sonrası antibiyotiklerde eskalasyon yapılma ihtiyacı idi. Değerlendirilen 227 hastadan 93'ünde (%40,9) ortanca 4 (min:1, mak:13) günde antibiyotik tedavisinde eskalasyon yapıldığı saptandı. Rehber öncesi bu oran %49,5'ken rehber sonrası dönemde %35,3 olduğu görüldü ( $p=0,03$ ). Yine rehber öncesi dönemde ortanca 3 (min:1-mak:9) günde eskalasyon yapılırken, rehber sonrası dönemde ortanca 4 (min:1-mak:13) günde eskalasyon yapıldığı saptandı ( $p=0,03$ ). Rehber sonrası hem eskalasyon yapma ihtiyacının azaldığı hem de izlemin daha geç döneminde yapıldığı görüldü. Rehber öncesi dönemde dirençli bakteri ile enfeksiyon geçirme öyküsü olan hasta oranı istatistiksel olarak daha yüksekti ( $p=0,007$ ). Bu durumun sistematik olarak sorgulanamamış olması hem eskalasyon ihtiyacının hem de erken dönemde yapılma gereksiniminin daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Kan kültüründe üreme olan hastalarda başlanan empirik tedavi spektrumları karşılaştırıldığında kan kültüründe etken soyutlanan hastalarda rehber öncesinde uygun spektruma sahip empirik antibakteriyel tedavi başlanma oranı %58,3'ken rehber yayımlandıktan sonra bu oran %88,1 olarak saptandı ( $p=0,006$ ). Antibakteriyel tedavide sağlanan bu olumlu gelişmelere rağmen her iki dönem arasında 30 günlük mortalite oranları arasında farklılık bulunmadı. Kanser hastalarında mortaliteye etki eden birçok faktör bulunduğu göz önüne alındığında bu konudaki etkinin prospektif bir çalışma ile araştırılmasının daha uygun olacağı düşünüldü.

Empirik tedavide önerilen antibiyotikler enfeksiyon hastalıkları uzman (EHU) onayı gerektirmektedir ve bu nedenle FEN hastaları hastanemizde enfeksiyon hastalıkları kliniğinin değerlendirmesinden geçmektedirler. Literatürde kılavuz uyumlarına çalışmalarda hastaya bakım veren primer doktorlar değerlendirilmiştir. Enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının rehber uyumunu değerlendiren çalışma sınırlıdır. Çalışmamız bu yönü ile de sadece hematoloji ve onkoloji alanında çalışan genç hekimlerin değil enfeksiyon hastalıkları alanında çalışan genç hekimlerin de etkin FEN bakımı için yerel rehberlerin faydalı olduğunu göstermektedir.

FEN Rehberin antimikrobiyal profilaksi ve FEN atağının başlangıcında istenecek laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri konusunda uyum oranları daha çok hastaları primer takip eden doktorların uygulamalarını yansıtırken, empirik tedavi ve izlem kısmında çoğu öneri hastane sistemi gereği tarafımızca belirlendiğinden bu alanlardaki uyum oranları daha çok enfeksiyon hastalıkları araştırma görevlisi ve/veya konsültanlarının uygulamalarını yansıtmaktadır. Empirik tedavinin planlanması, eskalasyon ve de-eskalasyon uygulamalarının enfeksiyon hastalıkları kliniği tarafından yapıldığı göz önüne alındığında yazılı bir rehber bulunmasının enfeksiyon hastalıkları kliniğinin FEN yönetimi kalitesini belirgin olarak etkilediği görülmektedir. Prospektif bir kohort çalışmasında kurumsal kılavuz kullanıma girdikten sonra kılavuza uyumu ve bunun klinik sonuçlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kılavuz öncesi 193 hasta kontrol grubu olarak alınmış, kılavuz sonrası 190 hasta ise prospektif olarak izlenmiştir. Kılavuza tam uyum oranı %21,6 ve parsiyel uyum ise %67,9 olarak gerçekleşmesine rağmen kılavuz öncesine göre hastane içi tüm nedenlere bağlı mortalite oranında (%24,4'e karşı %17,7,  $p=0,017$ ) azalma saptanmıştır. Aynı zamanda sefalosporin ve florokinolon kullanım süresinde azalma gözlenmiş (71).

Klinik kılavuzların kullanımı ile hem profilaksi de hem de tedavide kullanılan antibiyotik oranlarının azaltılabileceği gösterilmiştir (72). IDSA kılavuzunun empirik glikopeptid kullanımıyla ilgili önerilerinin uygulanması ile birlikte sonra klinik sonuçlarda değişiklik olmadan empirik glikopeptid kullanımında belirgin azalma (%73'den %48'e,  $p: 0,008$ ) rapor edilmiştir (73). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da kurumsal bir kılavuzun izlenmesi ile hematolojik maligniteli hastalarda karbapenem

ve glikopeptid kullanımını belirgin olarak azalırken piperasilin-tazobaktam ve amikasin kullanımını arttırmıştır (74). Çalışmamızda Onkoloji Hastanesi'nde yıllık antibiyotik tüketimleri değerlendirilmiştir. Bu verinin en önemli kısıtlayıcı tarafı tüm hastanenin antibiyotik tüketim hızlarını yansıtmasıdır. Dolayısı ile FEN protokolünün antibiyotik tüketimi üzerine etkisini ölçmekte yetersiz kalmaktadır. Sonraki çalışmalarda pay olarak nötropeni gününde kullanılan antibiyotik miktarının payda kısmında ise nötropeni günün yer alması FEN protokolünün antibiyotik kullanma hızı üzerindeki etkisini belirlemeye yardımcı olacaktır.

Sunulan bu çalışmanın önemli sınırlaması sadece Onkoloji Hastanesi'nde ve belirli bir sayıda hastada FEN rehberine uyumun değerlendirmiş olmasıdır. Buna rağmen mevcut literatür ile karşılaştırıldığında, rehberin kapsadığı tüm alanlarda bu sayıda hasta ile analiz yapılan çalışma sayısı son derece az olduğu görülmüştür.

Neredeyse tüm tıbbi araştırmalar, istatistiksel programlara yüklenen manuel olarak toplanan veriler aracılığıyla yapılmaktadır. Bu yaklaşım veri toplama zamanı, yalnızca küçük değişken kümelerinin analizi veya gerçek zamanlı veri eksikliği gibi çeşitli zayıflıklar içermektedir. Febril nötropeni konusunda yapay zekanın kullanıma girip, zamandan tasarruf sağlama, gerçek zamanlı veri işleme ve önerilerde bulunma ve klinik sonuçlarda iyileşme sağlama konusunda bazı çalışmalar mevcuttur (75). Bu açılardan klinisyene yardımcı olabilecek ve sonlanımlarda iyileşme sağlayabilecek akıllı karar destek sistemlerinin ve/veya yapay zeka sistemlerinin kullanıma girmesi bu hasta gruplarında özellikle önemlidir. Dünya genelinde antimikrobiyallere dirençli mikroorganizmaların sıklığında giderek artış olduğu görülmektedir ve bazı merkezlerde FEN hastalarında dirençli mikroorganizmalar nedeniyle kullanılabilir uygun ve etkin antimikrobiyaller giderek azalmaktadır.

## 6. KISITLILIKLAR

Çalışmanın kısıtlılıkları aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

1. Çalışma retrospektif olduğu için bazı hastaların verilerinin tamamına ulaşamamıştır.

2. Çalışmada antibakteriyel tedavide sağlanan olumlu gelişmelere rağmen her iki dönem arasında 30 günlük mortalite oranları arasında farklılık bulunmadı. Kanser hastalarında mortaliteye etki eden birçok faktör bulunduğu göz önüne alındığında bu konudaki etkinin çalışmamızdaki gibi retrospektif bir çalışma ile değerlendirilmesi yetersiz olabilir.

3. Tek merkezden yapılan bir çalışma olduğu için bakterilerin antibiyotik dirençleri, etiyoloji, epidemiyoloji ve risk faktörleri sadece hastanemize özgü verileri yansıtmaktadır.

4. Çalışmamızda Onkoloji Hastanesi'nde yıllık antibiyotik tüketimleri değerlendirilmiştir. Bu verinin en önemli kısıtlayıcı tarafı tüm hastanenin antibiyotik tüketim hızlarını yansıtmamasıdır. Dolayısı ile FEN protokolünün antibiyotik tüketimi üzerine etkisini ölçmekte yetersiz kalmaktadır.

5. Sunulan bu çalışmanın önemli bir sınırlaması da sadece Onkoloji Hastanesi'nde ve belirli bir sayıda hastada FEN rehberine uyumun değerlendirmiş olmasıdır.



## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kinolon profilaksisinin temel kullanım amaçlarından biri olan bakteriyemi sıklığını azaltmasıdır. Hastalarımızda levofloksasin profilaksisinin bakteriyemi oranların üzerinde etkis gösterilemedi. Bu çalışmada rehber kullanıma girdikten sonra uygun kan kültürü alınma oranlarında iyileşme, tedavide eskalasyona ihtiyacında azalma ve eskalasyon ihtiyacı olan hastalarda ise bunun FEN izleminin daha geç döneminde olduğu saptanmıştır. Ayrıca ilk tercih empirik tedaviyle ateş yanıtı alınan hasta sayısında rehber sonrası artış olduğu görülmüştür. Rehber bu gibi açılardan iyileşme sağlamasına rağmen, GM antijen ve CMV PCR gibi tarama testlerinin daha etkin kullanılması, antimikrobiyal profilakside ise tam uyum (endikasyon, ilaç türü, doz ve süre) açısından anlamlı iyileşme sağlayamamıştır. Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nin günlük hasta takibi ile müdahil olduğu ve rehber uyumunu aktif olarak tartıştığı alanlarda ilerleme sağlanırken; profilaksi ve tarama testleri gibi FEN gelişmeden önceki dönemde ağırlıklı olarak primer takip kliniği tarafından planlanan alanlarda rehber uyumunun istenilen oranda olmadığı saptanmıştır. Düzenli geri bildirim eksikliği bu alanda tartışılmaz bir sorundur. Bunun yanısıra sürekli rotasyonlar ile görev yeri değişen genç hekimlerin kalite sistemine kayıtlı bir rehberi takip etme eğiliminin de yüksek olmadığı görülmüştür. Ayrıca antibakteryel tedavide sağlanan olumlu gelişmelere rağmen 30 günlük mortalitede azalma olmadığı görülmüştür ve bu durum açısından prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Bu açılardan prospektif müdahale çalışmaları fayda sağlayabilir ancak bunlar zaman ve emek gerektirmektedir. Kurumsal kılavuzlara uyumun artırılması için hastane bilgi sistemine entegre klinik karar destek sistemlerinin kullanılması hem düzenli geribildirim sağlanabilmesi hem de gerekli bilgiye ulaşmanın kolaylaştırılması açısından etkin bir çözüm olabilir.

**KAYNAKLAR:**

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
2. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM, Morales R, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22 Suppl 2:S79-113.
3. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:S105-17.
4. Jun HX, Zhixiang S, Chun W, Reksodiputro AH, Ranuhardy D, Tamura K, et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26 Suppl 2:S128-32; discussion S33-40.
5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v8.
6. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443-53.
7. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(7):882-913.
8. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038-51.

9. Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer*. 2008;16(5):485-91.
10. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4129-34.
11. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer*. 2004;12(8):555-60.
12. Zheng B, Toarta C, Cheng W, Taljaard M, Reaume N, Perry JJ. Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;149:102922.
13. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*. 1988;148(12):2561-8.
14. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10(2):316-22.
15. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:S32-7.
16. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993;328(18):1323-32.
17. Charshafian S, Liang SY. Rapid Fire: Infectious Disease Emergencies in Patients with Cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(3):493-516.
18. Cantwell L, Perkins J. Infectious Disease Emergencies in Oncology Patients. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(4):795-810.
19. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(9):1917-27.

20. Lyman GH, Rolston KV. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2010;6(3):149-52.
21. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252-6.
22. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis*. 1990;161(3):397-401.
23. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60.
24. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98(7):1531-9.
25. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1103-10.
26. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):490-4.
27. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Grañena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15(4):291-6.
28. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2019;15(1):19-24.
29. Bow EJ. There should be no ESKAPE for febrile neutropenic cancer patients: the dearth of effective antibacterial drugs threatens anticancer efficacy. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3):492-5.

30. Treçarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):337-43.
31. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(4):799-806.
32. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2014;68(4):321-31.
33. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2015;26(1):21-33.
34. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-21.
35. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):Cd005590.
36. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(5):864-71.
37. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015;33(5):465-71.
38. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106(10):2258-66.

39. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(1):43-9.
40. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, Sun J. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer*. 2008;16(2):181-91.
41. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, Bethe U, Schwonzen M, Reichert D, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol*. 2004;79(1):74-8.
42. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
43. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(4):231-42.
44. Fortun J, Carratala J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, de la Camara R, et al. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2011;29(6):435-54.
45. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(9):1242-50.
46. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3043-54.
47. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.

48. Akpan MR, Ahmad R, Shebl NA, Ashiru-Oredope D. A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. *Antibiotics (Basel)*. 2016;5(1).
49. Rittmann B, Stevens MP. Clinical Decision Support Systems and Their Role in Antibiotic Stewardship: a Systematic Review. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(8):29.
50. Kuper KM, Nagel JL, Kile JW, May LS, Lee FM. The role of electronic health record and "add-on" clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(5):501-11.
51. National Institutes of Health NCI. Common Terminology criteria for adverse events (CTCAE), Version 5.0, November, 2017, [Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)].
52. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801-10.
53. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
54. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 10.0. 2020. 2020.
55. Ertürk Şengel B, Bilgin H, Ören Bilgin B, Gidener T, Saydam S, Pekmezci A, et al. The need for an antibiotic stewardship program in a hospital using a computerized pre-authorization system. *Int J Infect Dis*. 2019;82:40-3.
56. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *Bmj*. 1998;317(7156):465-8.
57. Feder G, Eccles M, Grol R, Griffiths C, Grimshaw J. Clinical guidelines: using clinical guidelines. *Bmj*. 1999;318(7185):728-30.

58. Akiyama N, Okamura T, Yoshida M, Kimura SI, Yano S, Yoshida I, et al. A questionnaire survey on evaluation for penetration and compliance of the Japanese Guideline on Febrile Neutropenia among hematology-oncology physicians and surgeons. *Support Care Cancer*. 2021;29(11):6831-9.
59. Çalık Başaran N, Karağaoğlu E, Hasçelik G, Durusu Tanrıöver M, Akova M. Prospective Evaluation of Infection Episodes in Cancer Patients in a Tertiary Care Academic Center: Microbiological Features and Risk Factors for Mortality. *Turk J Haematol*. 2016;33(4):311-9.
60. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1(1):Cd004386.
61. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018;76(1):20-37.
62. Wang J, Zhou M, Xu JY, Zhou RF, Chen B, Wan Y. Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2017652.
63. Kara E, Metan G, Bayraktar-Ekincioglu A, Gulmez D, Arıkan-Akdagli S, Demirkazık F, et al. Implementation of Pharmacist-Driven Antifungal Stewardship Program in a Tertiary Care Hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(9):e0062921.
64. Arıkan Akdağlı S, Azap A, Başaran Demirkazık F, Ener B, Aşcıoğlu Hayran S, Özdemir Kumbasar Ö, et al. Diagnosis of Invasive Fungal Diseases in Hematological Malignancies: A Critical Review of Evidence and Turkish Expert Opinion (TEO-2). *Turk J Haematol*. 2014;31(4):342-56.
65. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1696-702.
66. Metan G, Türe Z, Pala Ç, Kaynar L, Yıldırım A, Elmalı F, et al. A Single Center Experience for Antifungal Prophylaxis in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31(3):339-45.



67. Prasad P, Fishman JA. Impact and cost of the serum galactomannan assay at a tertiary care facility. *Transplantation*. 2014;98(7):773-80.
68. Schelenz S, Owens K, Guy R, Rautemaa-Richardson R, Manuel RJ, Richardson M, et al. National mycology laboratory diagnostic capacity for invasive fungal diseases in 2017: Evidence of sub-optimal practice. *J Infect*. 2019;79(2):167-73.
69. Naeem D, Alshamrani MA, Aseeri MA, Khan MA. Prescribing Empiric cmv Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines. *Pharmacy (Basel)*. 2018;6(3).
70. Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, Lewin SN, Wilde ET, Lu Y-S, et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA internal medicine*. 2013;173(7):559-68.
71. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, Moreira LM, Kuchenbecker RS, Polanczyk CA. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Ann Hematol*. 2008;87(2):139-45.
72. Berild D, Ringertz SH, Lelek M, Fosse B. Antibiotic guidelines lead to reductions in the use and cost of antibiotics in a university hospital. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2001;33(1):63-7.
73. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2001;22(10):651-3.
74. Metan G, Kaynar L, Yozgat N, Elmali F, Kürkçüoğlu CA, Alp E, et al. A change for the antibacterial treatment policy to decrease carbapenem consumption at a haematopoietic stem cell transplantation centre. *Infez Med*. 2017;25(1):33-7.
75. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Puerta-Alcalde P, Moreno-García E, Soriano A. Artificial intelligence to support clinical decision-making processes. *EBioMedicine*. 2019;46:27-9.

## EKLER

### Ek-1: Febril Nötropeni Protokolleri İzlem Formu

#### TANIMLAYICI BİLGİLER

AD SOYAD:  
 DOSYA NO:  
 CİNSİYET:  
 YAŞ:  
 HASTANEYE YATTIĞI TARİH:  
 ALTTA YATAN MALİGNİTE:  
 - Solid tümör (türü):  
 - Hematolojik malignite:

AML ALL Hodgkin Hastalığı Non-Hodgkin lenfoma KML KLL  
 Aplastik anemi  
 Diğer: .....

- AML
  - Aldığı Kemoterapi:
    - İndüksiyon
    - Konsolidasyon
    - Reindüksiyon
- ALL
  - Aldığı Kemoterapi:
    - İndüksiyon
    - Konsolidasyon
    - Reindüksiyon
- MDS
  - Aldığı Kemoterapi:

Kemik iliği transplantasyonu:

- Allojeneik
- Full-match
- Haploidentik
- Diğer: ...
- Otolog
- Miyoloablatif
- Non-miyoloablatif

Beklenen nötropeni süresi (Çalışmanın prospektif izlem periyodunda doldurulacak)  
 Gerçekleşen nötropeni süresi:

Febril nötropeni gelişen hastalarda;  
 -FEN öncesi nötropeni süresi:  
 -FEN geliştikten sonra nötropeni süresi:

## PROFİLAKSİ

### ANTİBAKTERİYEL PROFİLAKSİ

		<b>Rehber önerisine uygun mu?</b>
Kullanılmış mı?		
Kullanılan ilaçların 1. Türü 2. Dozu 3. Başlanma zamanı		
Başlanma zamanı? 1. Nötropeni öncesi 2. Nötropeni geliştikten sonra		
Başlanma zamanı? 1. Kemoterapi öncesi 2. Kemoterapi ile aynı anda 3. kemoterapi başladıktan sonra 4. Kemoterapi bittikten sonra		
Profilaksi süresi		
Hasta nötropeniden çıktıktan sonra profilaksiye devam edilmiş mi?		
Sonlandırma nedeni: 1. Hastanın nötropeniden çıkması 2. Hastaya FEN nedeni ile sistemik antibiyotik tedavisi başlanması 3. Rehberine uygunsuz ilaç kullanımını nedeni ile Enfeksiyon Hst konsültanı tarafından kesilmesi 4. İlacın temin edilememesi 5. İlaç alerjisi 6. Diğer yan etki		
Kinolon kullanılan hastalarda QT takibi yapılmış mı?		

- Taburcu olduğunda antibakteriyel profilaksiye devam edilmiş mi?
- Febril nötropeni saptandığında sistemik tedavi le aynı gün profilaksi kesilmiş mi?

## ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ

-Primer

-Sekonder

- Önceki fungal enfeksiyonda klinik yanıt alınan ilaçla mı?

		Rehbere uygun mu?
Kullanılmış mı?		
Kullanılan ilaçların 1. Türü 2. Dozu 3. Verilme yolu 4. Başlanma zamanı		
Başlanma zamanı? 1. Nötropeni öncesi 2. Nötropeni geliştikten sonra		
Başlanma zamanı? 1. Kemoterapi öncesi 2. Kemoterapi ile aynı anda 3. kemoterapi başladıktan sonra 4. Kemoterapi bittikten sonra		
Profilaksi süresi		
Hasta nötropeniden çıktıktan sonra 1 haftadan uzun süre devam edilmiş mi?		
Sonlandırma nedeni 1. Hastanın nötropeniden çıkması 2. Rehbere uygunsuz ilaç kullanımı nedeni ile Enfeksiyon Hst konsültanı tarafından kesilmesi 3. Empirik olarak sistemik antifungal başlanması 4. İnvaziv fungal enfeksiyon gelişmesi nedeni ile antifungal başlanması 5. İlacın temin edilememesi 6. Alerji 7. Diğer yan etki		
Posakonazol veya vorikonazol kullanılan hastalarda QT takibi yapılmış mı?		

- Taburcu olduğunda antifungal profilaksiye devam edilmiş mi?

- Sistemik antifungal tedavi başladığında aynı gün profilaksi kesilmiş mi?

## ANTI-HSV PROFİLAKSİ

HSV TİP1 IgG, HSV TİP 2 IgG	
Rehber HSV profilaksisi öneriyor mu?	
Kullanılmış mı?	
Kullanılan ilaçların 1. Türü 2. Dozu 3. Başlanma zamanı rehberine uygun mu?	
Başlanma zamanı? 1. Nötropeni öncesi 2. Nötropeni geliştikten sonra Rehberine uygun mu?	
Başlanma zamanı? 1. Kemoterapi öncesi 2. Kemoterapi ile aynı anda 3. kemoterapi başladıktan sonra 4. Kemoterapi bittikten sonra Rehberine uygun mu?	
Profilaksi süresi Rehberine uygun mu?	
Sonlandırma nedeni: 1. Hastanın nötropeniden çıkması 2. CMV tedavisi için gansiklovir başlanması 4. İlacın temin edilememesi 5. İlaç alerjisi 6. Diğer yan etki	

- Taburcu olduğunda antivirall profilaksiye devam edilmiş mi?
- CMV tedavisi için gansiklovir başlanan hastada asiklovir veya valasiklovir aynı gün kesilmiş mi?

## LABORATUVAR TESTLERİ

	Rehber önerisi - Tarama - Tanı - Tarama + Tanı	Uygulanmış mı?	Uygulanma sıklığı	Uygulanma amacı -Tarama -Tanı - Tarama + Tanı	Uygulanma zamanı - Sadece nötropenik dönemde - Tüm yatış boyunca	Test sonucu ile tedavi değişikliği yapılmış mı? - Antibiyotik başlanmış - Antibiyotik değiştirilmiş - Antibiyotik kesilmiş
CRP						
Prokalsitonin						
Galaktomannan antijeni						
CMV PCR						

### Kan kültürü:

- Alınmış
  - Sadece perifer (SVK yok)
  - Sadece SVK
  - Perifer + SVK
  - FEN tanısı sırasında alınan kültür sayısı:
    - Aerop
    - Anaerop
- Alınmamış

### Kan kültüründe üreyen bakteri ve duyarlılığı:

- Kan kültüründe üreyen bakteri/mantar:
- Etken kabul edilmiş
- Kontaminasyon

### İshal:

- Gelişti
  - Clostridium difficile
    - Glutamat dehidrogenaz
    - C. difficile toxin B PCR
    - Test yapılmadı
- Gelişmedi

- Perirektal sürüntüden Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae PCR
- Alınmış -Alınmamış
  - Alınma tarihi
  - Sonuç
  - Pozitif Negatif
  - OXA-48 -KPC -NDM -IMP/VIM

### **RADYOLOJİ:**

#### **TORAKS BT:**

- Çekildi -Çekilmedi
- FEN kaçınıcı gününde:
- Endikasyon:
  - Solunum sistemi bulguları
  - Devam eden ateş
  - Pozitif galaktomannan antijeni

Rapor edilme süresi:

Sonuç:

- Doğal - Non-spesifik - Nodül (İFİ ile uyumlu) - Halo - Ters halo
- Buzlu cam alanı
- Viral enfeksiyon
- Sonucun tedaviye etkisi:
  - Antibiyotik değiştirildi
  - PCP tedavisi başlandı
  - Bronkoskopi istendi
  - Antifungal tedavi başlandı
  - Antiviral tedavi başlandı
  - Aynı tedavi ile devam edildi
  - Tedavi kesildi

#### **PARANAZAL BT**

- Çekildi -Çekilmedi
- FEN kaçınıcı gününde:
- Endikasyon:
  - Sinüzit bulguları
  - Devam eden ateş
  - Pozitif galaktomannan antijeni

Rapor edilme süresi:

Sonuç:

- Doğal - Sinüs duvarlarında kalınlaşma - Fungal sinüzit
- Sonucun tedaviye etkisi:
  - Antibiyotik değiştirildi
  - KBB muayenesi istendi
  - Antifungal tedavi başlandı
  - Aynı tedavi ile devam edildi

**DİĞER RADYOLOJİK İNCELEMELER**

- Yapılan inceleme
- Endikasyon
- Yapılan inceleme
- Sonuç
- Tedaviye etkisi

**BRONKOSKOPİ YAPILAN HASTALARDAN LABORATUVAR İNCELEMELERİ**

	Yapılmış	Yapılmamış	Sonucu	
BAL Aerop Kültür				
BAL Mantar Kültürü				
BAL Galaktomannan antijeni				
BAL Tüberküloz kültürü, ARB, PCR				
BAL PCP				
BAL Sitoloji				



## FEBRİL NÖTROPENİ GELİŞEN HASTA

DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ  
(VAR/YOK şeklinde)

- KİNOLON PROFİLAKSİSİ
- SON BİR AY İÇİNDE GENİŞ SPEKTRUMLU ANTİBİYOTİK KULLANIMI
- AĞIR SEPSİS
- SEPTİK ŞOK
- DİRENÇLİ BAKTERİ İLE KOLONİZASYON ÖYKÜSÜ
- DİRENÇLİ BAKTERİ İLE ENFEKSİYON ÖYKÜSÜ
- HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİ
- SON ALTI AY İÇİNDE YBÜ'DE 72 SAATTEN UZUN SÜRELİ YATIŞ

DİRENÇLİ GRAM POZİTİF BAKTERİ ENFEKSİYONU İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ  
(VAR/YOK şeklinde)

- AĞIR SEPSİS
- SEPTİK ŞOK
- MRSA KOLONİZASYONU
- AĞIR MUKOZİT
- SELÜLİT
- PERİANAL AĞRI
- SANTRAL VENÖZ KATETER ETRAFINDA AĞRI
- SANTRAL VENÖZ KATETER ETRAFINDA KIZARIKLIK

## BAŞLANGIÇ ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Türü:

Risk faktörlerine göre rehberine uygunluğu

Tedavi süresi: .... gün

- 1-4 gün
- 5-7 gün
- 8-10 gün
- 10-14 gün
- >14 gün

Kan kültüründe üreme: - Var -Yok

Üreyen bakteri:

Eskalasyon yapıldı mı?

- Tedavi başladıktan ne kadar süre sonra
- Kültür sonucu ile
- Hastanın klinik durumunda kötüleşme nedeni ile
- Devam eden ateş nedeni ile

De-eskalasyon yapıldı mı?

- Kültürde üreme olmadığı için değerlendirilemedi
- Kültürde üreyen bakteri daha dar spektrumlu bir antibiyotiğe duyarlı olmadığı için yapılamadı
- Kültürde üreyen bakteri daha dar spektrumlu bir antibiyotiğe duyarlı fakat hastanın ateşi devam ettiği için spektrum daraltılmadı

**Prognoz:**

İlk tercih tedavi ile ateşi düştü

Eskalasyon yapıldı

De-eskalasyon yapıldı

Devam eden ateş nedeni ile empirik anti-fungal tedavi başlandı

İnvasiv fungal enfeksiyon tanısı ile antifungal tedavi başlandı

Fungemi

Kandida mukoziti


İPA

- Possible İPA:
- Probable İPA
- Proven İPA:

CMV enfeksiyonu tanısı ile tedavi başlandı

30-gün mortalitesi:

**EK-2: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri  
Febril Nötropeni Tanı ve Tedavi Algoritmaları**

 <b>Hacettepe</b> HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ		<b>FEBRİL NÖTROPENİ PROFİLAKSİ TANI VE İZLEM KILAVUZU</b>	
<b>Doküman No.</b>	İKÖ-KLV05	<b>Revizyon No.</b>	2
<b>Yürürlük Tarihi</b>	12.05.2017	<b>Revizyon Tarihi</b>	22.09.2021

REVİZYON DURUMU			
<b>Revizyon Tarihi</b>	12.05.2017 21.03.2018 22.09.2021	<b>Revizyon No.</b>	0 1 2
<b>Açıklama</b>	<p><b>Rev 1:</b> AML hastalarında primer antifungal profilaksi kapsamında kullanılan antimikrobiyal rejimlerde güncelleme yapılmıştır.</p> <p><b>Rev 2:</b> Azollerle eş zamanlı kullanımda serum düzeyi toksik düzeye çıkan ilaçları kullanan hastalarda (AML için venetoklaks, vb) antifungal profilaksi yaklaşımı</p>		

	Adı Soyadı	İmza
<b>Hazırlayan</b>	İnfeksiyon Kontrol Komitesi	
<b>Kontrol Eden</b>	Kalite Koordinatörlüğü	
<b>Onaylayan</b>	Sağlık Hizmetleri Birimi Yönetim Kurulu Başkanlığı	

## Profilaksi

### Antibakteriyel profilaksi:

#### Akut myeloid lösemi (AML):

- İndüksiyon kemoterapisi alan hastalarda levofloksasin, (500 mg/gün, po) kemoterapinin ilk günü başlanır. Hasta nötropeniden çıkana (ardışık üç gün nötrofil  $>500/\text{mm}^3$ ) veya febril nötropeni tanısı ile bir başka antibiyotik başlanana kadar devam edilir. Bulantı, kusma ve ishali olan hastalarda levofloksasin 500 mg intravenöz yoldan profilaksi için kullanılır. Levofloksasin profilaksisi planlanan hastalarda muhakkak EKG değerlendirmesi yapılmalıdır. QT uzaması olan hastalarda yarar-risk ilişkisi göz önüne alınarak profilaksi planlanmalıdır.
- Konsolidasyon kemoterapisi alan hastalarda Beklenen nötropeni (nötrofil  $<500/\text{mm}^3$ ) süresi  $<7$  gün önerilmez. Beklenen nötropeni (nötrofil  $<500/\text{mm}^3$ ) süresi  $>7$  gün AML indüksiyon ile aynı protokolle profilaksi uygulanır.

**Allojeneik kök hücre nakli (AKHN):** İndüksiyon kemoterapisi alan hastalarda levofloksasin, (500 mg/gün, po) hazırlık şemasının ilk günü başlanır. Hasta nötropeniden çıkana (ardışık üç gün nötrofil  $>500/\text{mm}^3$ ) veya febril nötropeni tanısı ile bir başka antibiyotik başlanana kadar devam edilir. Bulantı, kusma ve ishali olan hastalarda levofloksasin 500 mg intravenöz yoldan profilaksi için kullanılır. Levofloksasin profilaksisi planlanan hastalarda muhakkak EKG değerlendirmesi yapılmalıdır. QT uzaması olan hastalarda yarar-risk ilişkisi göz önüne alınarak profilaksi planlanmalıdır

Metronidazolün gastrointestinal GVHD'yi önleme konusundaki etkisini ispatlayan yeterli düzeyde kanıt yoktur. Sadece HLA uyumlu kardeşten AKHN de gastrointestinal GVHD profilaksisinde etkisi gösterilmiştir. Metronidazolün yaygın kullanımı metronidazol dirençli *Clostridium difficile*'nin hasta florasına hakim olmasını sağlayabileceği gibi bu ilaç dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarının gelişmesiyle ve vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle rutin olarak profilakside kullanılması önerilmez.

**Otolog kök hücre nakli (OKHN):** Otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda da rutin antibakteriyel profilaksi kullanılmamalıdır. Fakat rezidü kanser ile veya relaps hastalık nedeniyle ikinci otolog KHN yapılan ve nötropeni süresi 7 günden uzun sürecek hastalarda ve hazırlama rejiminde melfalan alan hastalarda levofloksasin profilaksisi allojeneik KHN ile aynı prensiplerle verilebilir.

**Akut lenfositer lösemi (ALL):** Bu hasta grubunda erişkin hastalarda antibakteriyel profilaksi konusunda kontrollü çalışma yoktur. Çocuklarda yapılan çalışmalarda Trimetoprim-sülfametaksazol ve siprofloksasin profilaksisi ile bakteriyemi ve febril nötropeni gelişme oranlarının düştüğüne dair veriler mevcuttur.

İndüksiyon kemoterapisi alacak hastalarda yüksek doz kemoterapi ve beklenen nötropeni (nötrofil  $<500/\text{mm}^3$ ) süresi  $>7$  gün ise levofloksasin, (500 mg/gün, po) hazırlık şemasının ilk günü başlanır. Hasta nötropeniden çıkana (ardışık üç gün nötrofil  $>500/\text{mm}^3$ ) veya febril nötropeni tanısı ile bir başka antibiyotik başlanana kadar devam edilir. Bulantı, kusma ve ishali olan hastalarda levofloksasin 500 mg intravenöz yoldan profilaksi için kullanılır. Levofloksasin profilaksisi planlanan hastalarda muhakkak EKG değerlendirmesi yapılmalıdır. QT uzaması olan hastalarda yarar-risk ilişkisi göz önüne alınarak profilaksi planlanmalıdır.

**KLL veya lenfoma tedavisinde fludarabin alan hastalarda antibakteriyel profilaksi:**

Beklenen nötropeni (nötrofil $<500/\text{mm}^3$ ) süresi  $>7$  gün ise allojeneik kök hücre nakli ile aynı antibakteriyel profilaksi rejimi uygulanır. Beklenen nötropeni (nötrofil $<500/\text{mm}^3$ ) süresi  $<7$  gün ise profilaksi önerilmez.

\*\*Diğer kanser hastalarında antibakteriyel profilaksinin febril nötropeni gelişmesini engellediği veya febril nötropeniye bağlı mortaliteyi azalttığına dair yeterli kanıt yoktur. Bu yüzden yukarıda belirtilen hasta grupları dışında rutin antibakteriyel profilaksi önerilmez.

\*\* Monoklonal antikor tedavilerinde veya farklı kemoterapi rejimlerinde kullanılan ajanlara özel fırsatçı enfeksiyon riskleri olabilir. Bu nedenle bu ilaçlar kullanılırken kemoterapi protokolleriyle beraber önerilen antimikrobiyal profilaksi rejimleri dikkatle uygulanmalıdır.

**Primer Antifungal profilaksi:**

**AML:** Antrasiklin bazlı kemoterapi alacak hastalarda azol türevleri ile antifungal profilaksi bu ilacın son dozundan 24 saatten sonra başlanır. Diğer kemoterapi rejimlerinde profilaksiye kemoterapi ile aynı gün başlanır. Profilaksi için posakonazol tablet (ilk gün 2x300 mg, sonraki günler 1X300 mg) kullanılır. Hasta nötropeniden çıkana (ardışık üç gün nötrofil  $>500/\text{mm}^3$ ) veya sistemik fungal enfeksiyon şüphesi ile bir başka antifungal başlanana kadar devam edilir. Hasta da posakonazol emilimini etkileyecek bir faktör varsa veya hasta oral yoldan ilaç alamıyorsa, bu durumun devam ettiği süre boyunca profilaksi için posakonazol yerine intravenöz yoldan flukonazol (1X400 mg) önerilir.

Posakonazol ile eş zamanlı PPI ve H2 reseptör blokörler kullanımından kaçınılmalı eş zamanlı kullanım durumunda ile posakonazol arasında en az iki saat olmalıdır

*AML tedavisinde venetoklaks gibi eş zamanlı azol kullanımında kanser ilacının düzeyi toksik düzeye çıkabilecek hastalarda azol grubu ile primer profilaksi uygulanmaz. Bu grupta galaktomannan antijeni takibinin hafta üç gün yapılır. Febril nötropeni gelişmesi durumunda 48-72 saat içinde düşme eğilimine girmeyen ateş veya herhangi bir solunumsal şikayet varlığında toraks bilgisayarlı tomografi çektirilir.*

**AML:** Konsolidasyon tedavisi alacak hastalarda kemoterapinin son günü flukonazol (1X400 mg, oral) başlanır. Hasta nötropeniden çıkana (ardışık üç gün nötrofil  $>500/\text{mm}^3$ ) veya sistemik fungal enfeksiyon şüphesi ile bir başka antifungal başlanana kadar devam edilir.

**ALL:** İndüksiyon tedavisi alacak hastalarda kemoterapinin son günü flukonazol (1X400 mg, oral) başlanır. Hasta nötropeniden çıkana (ardışık üç gün nötrofil  $>500/\text{mm}^3$ ) veya sistemik fungal enfeksiyon şüphesi ile bir başka antifungal başlanana kadar devam edilir. Flukonazol vinkristinin düzeyini artırarak toksik etkilerinin artmasına neden olabilir. Vinkristin toksisitesi açısından hasta dikkatli izlenmelidir.

**Allogeneik kök hücre naklinde engraftman öncesi profilaksi:** Öncelikle kullanılacak ajan flukonazoldür. Hazırlama rejimi ile beraber flukonazol (1X400 mg, oral) başlanır. Ağır mukozit, bulantı, kusma ve ishal varlığında aynı doz ile intravenöz şekle geçilir.

Kronik obstruktif akciğer hastalığı, ileri yaş ve yaşadığı bölge itibari ile yoğun toza maruziyet öyküsü olan hastalar primer profilakside küf aktif ajanlardan fayda görebilir. Öyküsünde bu özelliklere sahip hastalar hazırlama rejimi öncesi enfeksiyon hastalıkları kliniği ile konsülte edilmelidir.

**Allogeneik kök hücre naklinde "Graft versus host" hastalığı (GVHH) varlığında antifungal profilaksi:** Grade2-4 GVHH varlığında antifungal profilaksi posakonazol 3X200 mg po'dir. İlacın biyoyararlanımını etkileyen ishal, proton pompa inhibitörü kullanımı gibi faktörlere dikkat edilmelidir. İlacın yağlı yemeklerle beraber alınması sağlanarak emilim artırılmalıdır.

**Otolog kök hücre naklinde engraftman öncesi profilaksi:** Sadece uzun süreli ağır mukozit (Grade III/IV) gelişmesi beklenen hastalarda kullanılır. Hazırlama rejimi ile beraber flukonazol (1X400 mg, oral) başlanır. Ağır mukozit, bulantı, kusma ve ishal varlığında aynı doz ile intravenöz şekle geçilir.

**KLL veya lenfoma tedavisinde fludarabin alan hastalarda antifungal profilaksi**

Sadece uzun süreli ağır mukozit (Grade III/IV) gelişmesi beklenen hastalarda kullanılır. Hazırlama rejimi ile beraber flukonazol (1X400 mg, oral) başlanır. Ağır mukozit, bulantı, kusma ve ishal varlığında aynı doz ile intravenöz şekle geçilir. Hasta nötropeniden çıkana (ardışık üç gün nötrofil  $>500/\text{mm}^3$ ) veya sistemik fungal enfeksiyon şüphesi ile bir başka antifungal başlanana kadar devam edilir.

**Sekonder Antifungal profilaksi:**

Daha önce amfoterisin B, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve mikafungin tedavisi öyküsü olan hastalar Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği ile sekonder profilaksi ihtiyacı açısından konsülte edilmelidir.

İmmünsüpresif tedavi aldığı dönemde radyolojik  $\pm$  mikrobiyolojik bulgularla küf mantarı enfeksiyonu (aspergilloz, mukor, ...) tanısı alan hastalar yeniden kemoterapi alacağı veya kök hücre nakli uygulanacağı daha önce geçirdiği küf mantarı

enfeksiyonunun tedavisinde etkili olan antifungal ajan ile sekonder profilaksi uygulanır. Profilaksiye hastaya immünsüpresif tedavi başlamadan önce başlanır. Profilaksi süresine hastanın klinik seyri, önceki fungal enfeksiyonunun türü ve yaygınlığına göre karar verilir.

*Daha önce invaziv aspergilloz veya diğer küf enfeksiyonu için vorikonazol veya posakonazol ile başarılı tedavi öyküsü olan hastalarda hematolojik kanser tedavisi için venetoklaks ve benzeri azollerle eş zamanlı kullanılması toksisiteyi belirgin olarak artıran ilaçlarla tedavi öncesi sekonder profilaksi planı için enfeksiyon hastalıkları görüşü alınır.*

#### **Antiviral profilaksi:**

**HSV:** HSV tip 1 ve/veya 2 IgG pozitif olan akut lösemi hastaları, allojeneik kök hücre nakli hastaları ve AKHN sonrası GVHD tedavisi için immünsüpresif tedavi alan hastalarda hastalarda antiviral profilaksi önerilir. Profilakside önerilen ilaçlar ve dozları:

- GIS mukoziti veya ishali olan hastalarda 5 mg/kg q12h iv
- Oral alımda sorun olmayan hastalarda valasiklovir 2x500 mg/gün po

Profilaksiye sitotoksik kemoterapi veya AKHN naklinden sonra 3-5 hafta devam edilmelidir. AKHN sonrası GVHD tedavisi verilen hastalarda immünsüpresif tedavi verildiği sürece profilaksiye devam edilmelidir.

**Hepatit B:** Tüm hastalar immünsüpresif tedavi veya kök hücre nakli öncesi HBsAg, AntiHbs, AntiHBc testleri yapılmalıdır. HBsAg pozitif hastalarda HBV DNA düzeyi belirlenmelidir. Geçirilmiş enfeksiyona bağlı AntiHBs, antiHBc pozitif ve HbsAg pozitif hastalar tenofovir veya entekavir ile profilaksi almalıdır. Antiviral profilaksiye immünsüpresif tedavi ile başlanmalı ve immünsüpresif tedavi sonlandıktan 6-12 ay sonrasına kadar devam edilmelidir.



### Febril nütropeni (FEN) tanı kriterleri

**Ateş:** Oral  $\geq 38$  °C 1 saat arayla iki ölçüm veya bir kez  $\geq 38.3$  °C ölçüm

**Nütropeni:** Nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında veya 48 saat içerisinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenmesi

**Ağır sepsis:** Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bulgularına ek olarak hipotansiyon veya periferik perfüzyon bozukluğuna bağlı olarak organ yetmezlik bulgularından birinin bulunması

**Septik şok:** yeterli süre ve miktarda sıvı replasmanına rağmen hipotansiyon ve/veya ağır sepsis bulgularının düzelmemesi

### Yüksek riskli FEN?

\*Beklenen nütropeni (Mutlak nötrofil sayısının  $500 /\text{mm}^3$  altında) süresinin yedi günden uzun olması veya

Aşağıdaki ko-morbid durumların varlığı;

- Hemodinamik durumun stabil olmaması
- Oral mukozit, yutma sorunu olan veya gastrointestinal sistem mukoziti, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal varlığı
- Nörolojik bulgular veya mental durum değişikliği
- Santral venöz kateter enfeksiyonu özellikle kateter tünel enfeksiyonu
- Yeni gelişen akciğer infiltrasyonu veya hipoksi
- Kronik akciğer hastalığı varlığı
- Son iki ay içinde alemtuzumab kullanımı
- Ateş geliştiğinde hastanın hastanede yatıyor olması
- Lösemili hastalarda hastanın tam remisyonunda olmaması, diğer kanser hastalarında ise iki kürden fazla kemoterapi sonrası hastalığın ilerliyor olması
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferazların normalin beş katı veya daha yüksek) veya böbrek yetmezliği (Kreatinin klirensi  $30 \text{ ml/dk}'\text{nın}$  altında) bulunması
- "Multinational Association for Supportive Care in Cancer" (MASSC) skorunun 21'in altında olması

### **“Multinational Association for Supportive Care in Cancer” (MASSC) skoru**

- Daha önce geçirilmiş mantar enfeksiyonu yok, solid tümör veya lenfoma = 4
- Ateşin hastane dışında başlaması = 3
- Yaş <60 yıl = 2
- Hastalığın ağırlığı:
  - Hiç semptom yok veya hafif semptomlar = 5
  - Orta düzeyde semptomlar = 3
  - Ağır semptomlar = 0
- Hipotansiyon yok (Sistolik kan basıncı >90 mmHg) = 5
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı yok = 4
- Dehidratasyon bulguları yok = 3

### **Febril nütropenik hastada sistem sorgusunda enfeksiyon odağı açısından sorulması gereken sorular:**

- Yeni başlangıçlı baş ağrısı
- Postnazal akıntı/kanlı burun akıntısı
- Yutma güçlüğü
- Öksürük, balgam (varsa rengi, miktarı, son günlerdeki değişim)
- Nefes aldığı anda batır tarzda göğüs ağrısı
- Santral venöz kateteri olan hastada kateter bölgesinde yeni başlangıçlı ağrı
- Karın ağrısı, ishal/kabızlık
- Rektal bölgede hassasiyet
- İdrar yaparken yanma/sık idrara çıkma/hematüri

**Febril nötropenik hastada başlangıç değerlendirmesinde yapılması önerilen laboratuvar incelemeleri nelerdir?**

Tam kan sayımı ve lökosit formülü

Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Total Bilürübin

Sodyum, Potasyum, Kan üre nitrojeni (BUN), Kreatinin, Laktat

Kan kültürü iki adet (Biri varsa hastanın santral kateterinden alınmalıdır) Eş zamanlı lab.a gönderim ve lab.a bunun bildirilmesi

\* Çok lümenli kateterle tüm lümenlerden kültür alınması önerilir.

\* İdrar mikroskopisi ve kültürü

Endikasyon varlığında;

- İshal varlığında; Dışkı mikroskopisi, *Clostridium difficile* toksin B PCR
- Pnömoni şüphesinde; Balgam mikroskopisi ve kültürü
- Akciğer grafisi, Akciğer Bilgisayarlı tomografi (BT)\*
  - Pnömoni şüphesi
  - En az 72 saat süreyle uygulanan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş
  - Antibiyotik tedavisi altında ateşi düşüp 48 saat sonra yeniden ateşi çıkan nötropenik hasta
- Nötropenik enterokolit; Batın ultrasonografi (USG) veya BT
- Dissemine kandidiyazis (Hepatosplenik kandidiyazis); USG ve BT'de lezyon saptanamadıysa magnetik rezonans incelemesi (MRI)
- Sinüzit şüphesi, paranasal BT
- Apse veya kraniyal lezyon şüphesi, kraniyal MRI

\*Akciğer enfeksiyonu şüphesi ile radyolojik inceleme planlandığında seçilmesi gereken yöntem çok kesitli ("multi-slice") BT'dir. Akciğerde fibrozis, bronşiolitis obliterans organize pnömoni ve akciğer GVHD şüphesinde ise yüksek çözünürlüklü ("high resolution") BT tercih edilmelidir. Özellikle solunum sıkıntısı olan ve uzun süre nefes tutamayan hastalarda yüksek çözünürlüklü BT ile görüntüleme kalitesinin yetersiz olabileceği unutulmamalıdır.

### **Galaktomannan antijen taraması ne zaman yapılmalı:**

Nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşen ve beklenen nötropeni süresi 10 günden uzun sürmesi beklenen hastalarda Pazartesi ve perşembe günleri serum galaktomannan antijeni (GM) (aspergillus antijeni) gönderilir.

Küf aktif ajanlarla (Posakonazol, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin ve amfoterisin B) profilaksi veya tedavi verilen hastalarda yüksek düzeydeki yalancı negatiflik oranı nedeniyle GM antijeni taraması önerilmez. GM antijeni sadece klinik ve radyolojik olarak invaziv aspergillozdan şüpheleniyorsa istenmelidir.

Tek serum örneğinde  $\text{GM} > 0.7$ , ardışık iki serum örneğinde  $\text{GM} > 0.5$  pozitif olarak kabul edilir.

Tazocin EF ile yapılan çalışmalarda ilacın galaktomannan antijen testinde yalancı pozitifliğe neden olmadığı ortaya konulmuştur. Fakat jenerik ürünler ile ilgili Türkiye'de yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu nedenle Piperasilin/tazobaktam tedavisi alan hastalarda GM antijen testi için serum örneği bir sonraki serum dozundan hemen önce alınmalıdır.

### **C reaktif protein (CRP) ve Prokalsitonin:**

C reaktif protein (CRP) FEN gelişen hastalarda haftada iki kez Pazartesi/Perşembe günleri rutin tarama testi olarak gönderilir. Hasta nötropeniden çıkınca veya Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu kararı ile rutin izlem sonlandırılır.

Prokalsitonin tarama amaçlı kullanılmamalıdır. Gram negatif sepsis düşünülen hastalarda tanı ve tedavi izlem testi olarak kullanılabilir. Antibiyotik tedavisinin birinci, üçüncü ve yedinci günü istenir.

### **CMV için tarama testi:**

Sadece allojeneik ve otolog kök hücre nakli uygulanmış ve ALL tedavisi için yüksek doz kemoterapi almış hastalarda yapılır. Pazartesi ve Perşembe günleri serumdan CMV virüs yükü testi istenir. CMV virüs yükü için evrensel sınır değerler yoktur. Pozitif gelen hastalarda AKHN risk kategorizasyonuna göre gansiklovir tedavisi planlanır.

AKHN dışında hiçbir hematolojik malignitede CMV virüs yükünün rutin izlemi ve CMV hastalığı olmaksızın antiviral tedavi önerilmez.

**BK virüs için tarama testi:**

Makroskopik olarak belirgin hematürisi olan AKHN yapılmış hastalar dışında önerilmez. Makroskopik hematürisi olan hastalarda idrar ve kandan BK virüs PZR testi gönderilir.

**Karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae PCR:**

Nötropenik ateş gelişen tüm hastalardan ilk 48 saat içinde rektal sürüntü örneğinden

**MİKROBİYOLOJİK TANI TESTLERİNİN KULLANIMI PROTOKOLÜ ÖZETİ**

TESTLER	RUTİN TARAMA	TANI TESTİ
CRP	<u>Kimden:</u> Tüm nötropenik hastalardan (nötrofil < 500/mm <sup>3</sup> ) <u>Hangi sıklıkta:</u> Haftada iki kez (Pazartesi/Perşembe)	<u>Kimden:</u> Enfeksiyon odağı varlığında tedavi başlangıcında ve antibiyotik tedavisi 48 saati tamamlandıktan sonra
Prokalsitonin	TARAMA AMACIYLA KULLANILMAZ	Gram negatif bakterilere bağlı sepsis şüphesinde ve tedavi yanıtı izleminde (Tedavinin 0, 3 ve 7. günlerinde)
Galaktomannan	<u>Kimden:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Küflere etkili profilaksi veya tedavi (posakonazol, vorikonazol, amfoterisin B, mikafungin, kaspofungin) almayan</li> <li>✚ Nötropenik (nötrofil &lt; 500/mm<sup>3</sup>) hastalardan</li> </ul> <u>Hangi sıklıkta:</u> Haftada iki gün (Pazartesi/Perşembe)	<u>Kimden:</u> Fungal pnömoni düşünülen hastadan serumda <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tedavi başlangıcında</li> <li>- Başlangıçta pozitif sonuç alınan hastada negatifleşene kadar haftada iki kez serumda</li> </ul> Bronkoskopi yapılan hastada bronkoalveolar lavaj sıvısından

CMV PCR	<p><u>Kimden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Allojeneik ve otolog kök hücre nakli hastaları</li> <li>✚ ALL indüksiyon tedavisi için yüksek doz kemoterapi alan hastalar</li> </ul> <p><u>Hangi sıklıkta:</u> Haftada iki gün (Pazartesi/Perşembe)</p>	<p><u>Kimden:</u> CMV hastalığı düşünülen hastalardan</p>
Toraks BT	<p><u>Kimden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Antibiyotik tedavisi altında ateşi 72-96 saat süre ile düşmeyen febril nötropenik hastadan</li> <li>✚ Antibiyotik tedavisi altında ateşi düşüp 48 saat sonra yeniden ateşi çıkan nötropenik hasta</li> </ul>	<p><u>Kimden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Solunum sıkıntısı</li> <li>- Yeni gelişen öksürük</li> <li>- Tarama testlerinde galaktomannan &gt;0.5</li> </ul>
<i>Clostridium difficile</i> PCR	TARAMA AMACIYLA KULLANILMAZ	<p><u>Kimden:</u> Antibiyotiğe bağlı ishal düşünülen hastalardan dışkı örneğinden</p>
Kan kültürü	<p><u>Kimden:</u> Nötropenik ateş gelişen tüm hastalardan periferik venden ve varsa santral venöz kateterden (her bir lümeninden ayrı)</p> <p>Ne zaman: antibiyotik tedavisi başlamadan önce</p>	<p><u>Kimden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal enfeksiyon odağı saptandığında eş zamanlı bakteriyemi varlığını belirlemek için antibiyotik tedavisi başlamadan önce</li> <li>• Antibiyotik tedavisi 48 saati tamamlayınca</li> </ul>
Karbapeneme dirençli enterik bakteri PCR	<p><u>Kimden:</u> Nötropenik ateş gelişen tüm hastalardan ilk 48 saat içinde rektal sürüntü örneğinden</p>	

**Beklenen nütropeni süresi yedi günden kısa olan febril nütropenik hastada başlangıç antibiyotik tedavisinin seçimi**

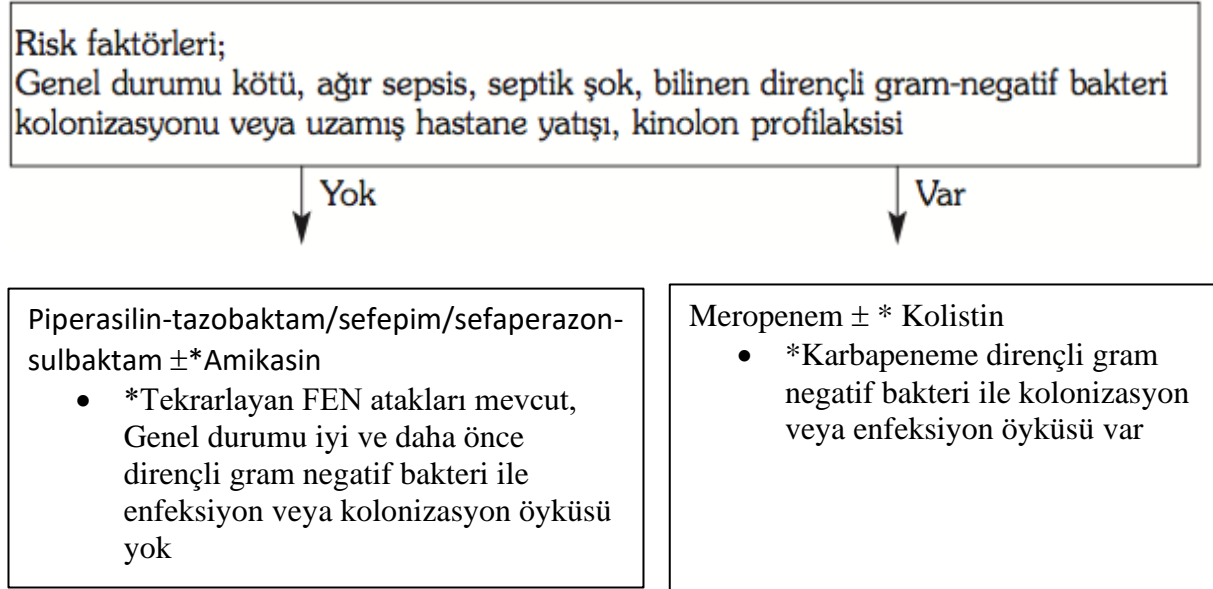
<p>MASCC skoru &gt;21</p> <p>Genel durumu iyi</p> <p>Lokal enfeksiyon odağı yok</p> <p>Oral alımı iyi</p> <p>Kinolon profilaksisi kullanmamış</p> <p>Çoklu dirençli bakteriler ile kolonizasyon veya enfeksiyon geçirme öyküsü yok</p> <p>Tedavisini takip eden merkeze ulaşımın kolay, tedavi ekibi ile hasta ve hasta yakını arasındaki iletişim sağlanabiliyor</p>	<p><u>Klinikte 4-24 saat gözlem sonrası</u> <u>Ayaktan tedavi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoksisilin/klavulanik asit (1 gr /12 saat, po)+ siprofloksasin (750 mg/12 saat, po)</li> <li>• Moksifloksasin (400 mg / 24 saat, po)</li> </ul>
---	---

\* Son üç ay içinde florokinolon (siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin ve gemifloksasin) ile dirençli bakteri ile kolonizasyon ve enfeksiyon öyküsü yok

\* Son 1 ay içinde florokinolon (siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin ve gemifloksasin) tedavisi görmemiş olmak

\*\* Oral tedavi verilecek hastalarda en az dört saat gözlem altında tutulur.

**Beklenen nütropeni süresi yedi günden uzun olan febril nütropenik hastada başlangıç antibiyotik tedavisinin seçimi**



\*\* Piperasilin/tazobaktam ve meropenem'in ilk dozları 30 dakikalık infüzyonla verildikten sonra takip eden dozlar üç saatlik uzamış infüzyonlarla verilmelidir

**FEN hastasında ne zaman empirik glikopeptid (vankomisin/teikoplanin) kullanılmalıdır?**

- Gram pozitif bakteri için odak gösterilemese de ağır sepsis ve septik şok bulguları olan hastalar
- Kan kültüründe Gram pozitif üreme bildirilen hastalarda tür düzeyinde tanımlama ve antibiyogram testleri tamamlanana kadar
- Kateter enfeksiyonu bulguları
- Deri veya yumuşak doku enfeksiyonu
- Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, veya penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* ile kolonizasyon
- Kinolon profilaksisi verilen hastada “grade 3 – grade 4” mukozit

EMİRİK GLİKOPEPTİD TEDAVİSİ BAŞLANAN HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ ALINAN KAN KÜLTÜRLERİNDE GRAM POZİTİF BAKTERİ ÜREMESİ OLMAZSA EMİRİK GLİKOPEPTİD TEDAVİSİ KESİLMELİDİR

**Vankomisine dirençli enterokok (VRE) ile kolonizasyon empirik daptomisin/linezolid tedavisi endikasyonu mudur?**

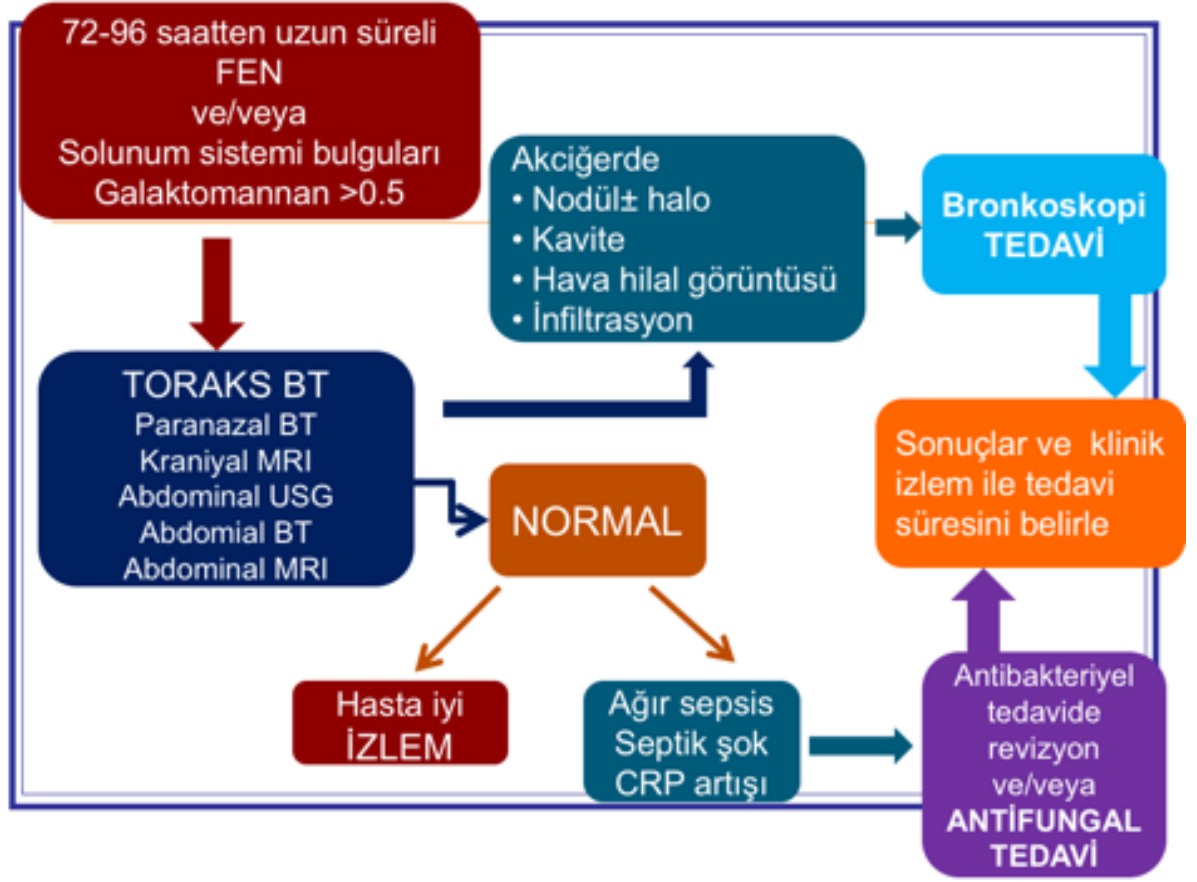
Sadece ağır sepsis veya septik şok bulguları olan hastada kan kültürleri sonuçlanana kadar kullanılabilir. Ülkemizde daptomisin bu endikasyonla geri ödemesi yoktur. Kullanılması planlanan hastalarda endikasyon dışı kullanım başvurusu yapılmalıdır



**Kan kültürlerin de etken mikroorganizma izole edilmeyen hastalarda başlangıç tedavisinden 24-72 saat sonra antibiyotik yönetimi nasıl olmalıdır?**

<b>Klinik durum</b>	<b>Antibiyotik yönetimi</b>
Ateş yok Klinik durum iyi  (CRP ve/veya prokalsitoninde belirgin artış yok)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiyotik değişikliği yapma</li> <li>• Tedavinin dördüncü günü hastanın ateşi yoksa (24 saatten uzun ateşsiz ise) antibiyotiklerini kesmeyi planla</li> <li>• Enfeksiyon odağı saptanan veya kan kültürlerinde üreme olan hastada mümkünse tedavi spektrumunu üreyen bakterinin duyarlılığına göre daraltarak yeterli süreye tamamla</li> <li>• Antibiyotik tedavisinin kesilmesi kararında nötrofil sayısı ve beklenen nötropeni süresini göz önüne alma</li> </ul>
Ateş devam ediyor Klinik durum iyi (CRP ve/veya prokalsitoninde belirgin artış yok, Saptanan bir enfeksiyon odağı yok)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiyotik değişikliği yapma</li> <li>• Diğer ateş nedenlerini araştır (72 saat sonunda)</li> </ul>
Ateşi olsun veya olmasın klinik durum kötüleşiyor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastada mevcut risk faktörlerini değerlendirerek antibakteriyel tedavi spektrumunu genişlet</li> <li>• Bu duruma neden olabilecek diğer nedenleri araştır</li> </ul>
Başlangıçta genel durumu kötü ve antibiyotik tedavisine yanıt alındı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hangi ajanlar ile tedavi başlandıysa tedaviyi bunlarla tamamla</li> </ul>

### Febril nötropeni izlem algoritması



\*Toraks BT dışındaki radyolojik incelemeler sadece klinik endikasyon varlığında yapılmalıdır

## Bronkoskopi yapılan immünsüpresif hastadan bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısından gönderilmesi gereken tetkikler nelerdir?

- 1 Sitoloji
- 2 Gram boyama ve bakteri kültürü
- 3 Fungal boyama ve fungus kültürü için mikoloji laboratuvarına örnek
- 4 *Pneumocystis jirovecii* için immünfloresan (parazitoloji laboratuvarı, HÜTF'de tekrar yapılmaya başlanana kadar Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'na gönderilecek)
- 5 Tüberküloz tanı paneli
- 6 Solunumsal bakteri ve virüs paneli (moleküler mikrobiyoloji testleri PZR)
- 7 CMV PZR
- 9 Galaktomannan ELISA

\*\*Bronkoskopi ünitesinden acil olarak bronkoskopi raporu temin edilmeli bronş lavajı mı yoksa bronkoalveolar lavaj (BAL) mı yapıldığı belirlenmelidir.

\*\*\* Radyolojik incelemelerde saptanan lezyonun etiyojisini araştırmak için bronkoskopi veya girişimsel radyolojide işlem uygulanacak hastalar için istenecek testler hasta işleme gitmeden önce istemi yapılmalı, uygun transport besiyeri veya tüpleri laboratuvarından temin edilerek her bir test için basılan barkod üzerine yapılandırılmalıdır.

### Radyolojik izlem:

Uzamış FEN nedeniyle toraks BT çekilen hastalarda herhangi bir bulgu saptanmazsa hastanın solunum sistemiyle ilgili bir semptomu olmadığı ve/veya GM antijen pozitifliği olmadığı sürece devam eden ateş nedeniyle 7-10 günden önce toraks BT görüntülemesi tekrarlanmamalıdır.

GM antijeni pozitif hastalarda toraks BT'de bulgu saptanmazsa paranazal BT'de tarama amacıyla çekilmelidir. (BUNUN DIŞINDA PARANAZAL BT RUTİN TARAMA TESTİ OLARAK KULLANILMAMALIDIR)

Toraks BT'de fungal enfeksiyon bulguları saptanırsa ilk bir hafta lezyonlarda etkin tedaviye rağmen büyüme olabileceği için devam eden ateş nedeniyle ilk bir hafta toraks BT tekrarlanmamalıdır. Fakat yeni solunumsal semptomlar geliştiğinde enfeksiyöz veya enfeksiyon dışı diğer nedenlerin belirlenmesi için 7 günden önce toraks BT tekrarlanabilir.

Toraks BT'de fungal enfeksiyon bulguları saptanan ve antifungal tedaviye klinik yanıt alınan hastalarda yeni bir solunumsal bir semptom gelişmediği sürece bir aydan önce kontrol toraks BT planlanmamalıdır. Radyolojik yanıt değerlendirmesi için optimal süre enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonrasında belirlenmelidir.

Akciğer dışı organların tutulduğu invaziv fungal enfeksiyonlarında enfeksiyon

hastalıkları ve radyoloji klinikleri ile konsültasyon sonrası radyolojik yanıt değerlendirme süresi ve kullanılacak yöntem belirlenmelidir. Mümkün olduğunca sık bilgisayarlı tomografi çektirmekten kaçınılmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Akdagli-Arikan S, Azap A, Demirkazık FB, et al. Diagnostic tests in invasive fungal diseases and recommendations for their clinical use in hematological malignancies: A critical review of evidence and expert opinion (TEO-2). *Turk J Hematol* 2014;31:342-356.
2. Akova M, Mikulska M, Averbuch D, Orasch C, Gyssens I. Bacterial resistance in haematology ward. Implications for clinical practice. European Conference on Infections in Leukemia-4 (ECIL-4). [www.kobe.fr/ecil/program2011.htm](http://www.kobe.fr/ecil/program2011.htm).
3. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia-4 (ECIL-4). *Hematologica* 2013; 12:1826-1835.
4. Flowers C, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.
5. Freifeld AG, Bow JE, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-e93.
6. Ljungman P, de la Camara R, Einsele H, et al. Recommendations for CMV and HHV-6 management in patients with hematological diseases. European Conference on Infections in Leukemia-4 (ECIL-4). [www.kobe.fr/ecil/program2011.htm](http://www.kobe.fr/ecil/program2011.htm).
7. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*

2011; 46: 709-18.

8. Marchetti O, Lamothe L, Mikulska M, et al and the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 846–854.
9. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, Biehl L, Cornely OA. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2015;94:1441-1450.

**EK-3: Etik kurul onay belgesi**

**EK-4: Gram negatif bakteriyemisi olan hastalarda, saptanan etkenlerden duyarlılık testleri yapılan kökenlerde antibiyotik duyarlılık durumu**

	<i>E.Coli</i> (n=41)	<i>K.pneumoniae</i> (n=7)	<i>P.aeruginosa</i> (n=4)	<i>A.baumannii</i> (n=1)	<i>S.marcescens</i> (n=1)
Ampisilin	% 12,0	-	-	-	%0
Amoksisilin/klavulanat	% 30,0	%42,8	-	-	%0
Ampisilin/sulbactam	-	-	-	-	-
Amikasin	% 82,9	% 100	% 100	%0	% 100
Gentamisin	% 63,4	% 71,4	% 75	%0	% 100
Ertapenem	% 97,5	% 100	-	-	% 100
Meropenem	% 100	% 100	% 75	%0	% 100
İmipenem	21 (% 100)	4 (% 100)	% 75	%0	% 100
Aztreonam	19 (% 78,94)	3 (% 33,3)	3 (% 100)	-	% 100
Piperasilin	21 (% 14,2)	4 (% 0)	2 (% 100)	-	% 100
Piperasilin/tazobaktam	% 70,7	% 85,7	% 75	-	% 100
Sefazolin	20 (% 25)	3 (% 66,6)	-	-	-
Sefuroksim aksetil	20 (% 35)	3 (% 66,6)	-	-	-
Seftriakson	% 70,7	% 42,8	-	-	% 100
Sefotaksim	2 (% 50)	-	-	-	-
Sefuroksim	% 51,2	% 28,5	-	-	-
Sefoksitin	19 (% 63,1)	3 (% 100)	-	-	-
Seftazidim	40 (% 65)	% 28,5	% 100	%0	% 100
Sefepim	% 75,6	% 42,8	% 100	%0	% 100
Siprofloksasin	% 26,8	% 42,8	% 75	%0	% 100
Tigesiklin	38 (% 94,7)	% 57,1	-	-	%0
TMP-SMX	40 (% 20)	% 42,8	-	-	% 100
Kolistin	22 (% 100)	5 (% 100)	1 (% 100)	-	-

**EK-5. Gram pozitif bakteriyemisi olan hastalarda antibiyotik duyarlılık yüzdeleri**

	<i>E.faecium</i> (n=1)	<i>Streptococcus</i> <i>spp.</i> (n=3)	KNS (n=15)	<i>S.aureus</i> (n=2)
Amikasin	-	-	-	-
Gentamisin	%0	-	7 (%42,8)	1 (%100)
Ampisilin	%0	%66,7	1 (%0)	
Benzilpenisilin	%0	%66,7	5 (%0)	%0
Daptomisin	-	-	6 (%100)	%100
Eritromisin	%0	2 (%0)	7 (%42,8)	%50
Fosfomisin	-	-	4 (%100)	%100
Fusidik asit	-	-	7 (%28,5)	%100
Rifampin	-	-	2 (%50)	-
Klindamisin	%0	2 (%50)	7 (%71,4)	%100
Levofloksasin	-	2 (%0)	1 (%0)	-
Linezolid	%100	1 (%100)	6 (%100)	%100
Oksasilin	%0	-	6 (%0)	%100
Sefoksitin	%0	-	7 (%14,2)	%100
Tetrasiklin	%100	2 (%50)	7 (%57,1)	%50
Teikoplanin	%0	2 (%50)	5 (%100)	%100
Vankomisin	%0	3 (%100)	7 (%100)	%100
Seftriakson	-	3 (%100)	-	-
Sefotaksim	-	3 (%100)	-	-
Sefuroksim	-	1 (%100)	-	-
Siprofloksasin	%0	-	7 (%28,5)	%100
Tigesiklin	%100	-	5 (%100)	%100
TMP-SMX	%0	1(%100)	6 (%83,3)	%100